

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ELEKTRİK-ELEKTRONİK MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

**BEYİNCİK PURKİNJE HÜCRESİNİN PASİF PARAMETRELERİNİN AKSİYON
POTANSİYELİNİN ATEŞLEME DEĞERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

139200

Elektronik Mühendisi Yusuf SEVİM

Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünce

“Elektronik Yüksek Mühendisi”

Ünvanı Verilmesi İçin Kabul Edilen Tezdir.

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 18.07.2003

Tezin Savunma Tarihi : 18.08.2003

139200

Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. Ayten ATASOY

Jüri Üyesi : Yrd. Doç. Dr. Temel KAYIKÇIOĞLU

Jüri Üyesi : Yrd. Doç. Dr. Cemal KÖSE

Enstitü Müdürü : Prof. Dr. Yusuf AYVAZ

Trabzon 2003

**TC. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

ÖNSÖZ

Bu tez, Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Elektrik-Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalı, Elektronik Mühendisliği Yüksek Lisans Programı'nda yapılan bir çalışmadır. "Purkinje Hücresi Modelindeki Pasif Parametrelerin Ateşleme Değerine Etkisi" konulu çalışmada, bu konuda yapılan çalışmalar baz alınarak Purkinje Hücresinin pasif parametreleri detaylı bir şekilde incelenmiştir. Bu incelemeler Genesis simülasyon programında yapılmış ve sonuçlar bilgisayar ortamında dosyalanmıştır.

Yüksek lisans tezi danışmanlığımı üstlenerek, gerek konu seçimi ve gerekse çalışmaların yürütülmesi sırasında yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Yrd. Doç. Dr. Temel KAYIKÇIOĞLU ve Yrd. Doç. Dr. Ayten ATASOY'a, bilgisinden yararlandığım Elektronik Mühendisliği Bölümü Araştırma Görevlisi Vedat ÖZKANER'e teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Yusuf SEVİM
TRABZON 2003

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ ...	II
İÇİNDEKİLER.....	III
ÖZET.....	VII
SUMMARY	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
TABLolar DİZİNİ.....	XII
SEMBOLLER DİZİNİ	XIII
1. GENEL BİLGİLER.....	1
1.1. Giriş	1
1.2. Nöronlar.....	2
1.2.1. Dallar ve Aksonlar.....	2
1.2.2. Nöron'un Alıcı Kutbu Olan Somato-Dalsal Ağaç.....	4
1.2.3. Nöron'un Verici Uçları Olan Aksonlar	5
1.2.4. Organel ve Proteinlerin Farklı Dağılımı ile Nöronların Yönlendirilmesi	6
1.2.5. Macro-Molekül Sentezinin Olduğu Ana Alan Soma	6
1.2.6. Aksonal Taşımanın Hücre Bedeni ile Akson Terminalleri Arasındaki İki Yönlü Haberleşmeye İzin Vermesi.....	7
1.2.7. Presinaptik Terminaller	7
1.3. Sinirsel Zar Boyunca İyonik Değişme.....	7
1.3.1. Konsantrasyon Değişiminin Sabit Tutulması.....	8
1.3.2. Sinirsel Hücre Zarının İyonlara Geçirgenliği.....	8
1.4. Zar Potansiyeli.....	9
1.4.1. Na ⁺ , K ⁺ , Ca ²⁺ ve Cl ⁻ İyonlarının Proteinler (Kanallar) Yardımı ile Hücre Zarından Pasif Geçışı.....	10
1.5. Kanallar	10
1.5.1. Voltaj Kapılı Kanallar	11
1.5.2. Ligand Kapılı Kanallar	12
1.5.3. Mekanik Uyarım ile Açılan Mekanik Kapılı Kanallar	13
1.5.4. Eklem Kanallar veya Aralık Kanallar	13

1.5.5.	Nöronal Hücre Zarı Üzerinde Değişik Kanallar	14
1.5.6.	Kanalların Pozitif ve Negatif İyonlara Geçirgenliği	14
1.5.7.	Kanalların K^+ ve Na^+ İyonlarına Geçirgenliği	15
1.5.7.1.	K^+ İyonunu Hareketi.....	15
1.5.7.2.	İyonun Pasif Difüzyonunun Yönünün Belirlenmesi	15
1.5.7.2.1.	Konsantrasyon Meyili	15
1.5.7.2.2.	Potansiyel Meyil.....	18
1.5.7.2.3.	Elektro Kimyasal Meyil	18
1.6.	Denge Potansiyeli, E_{ion}	18
1.6.1.	Elektro Kimyasal Meyilin Oluşumu.....	20
1.6.2.	Pasif Difüzyonun Meydana Getirdiği Akım.....	20
1.6.3.	Birimsel Akım (i_{ion}).....	21
1.6.4.	Toplam Akım, (I_{ion})	22
1.6.5.	İyonik Akımların Rolü	22
1.7.	Na^+ , K^+ , Ca^{2+} ve Cl^- İyonlarının Aktif Taşınması	23
1.7.1.	Na/K-ATPase Pompası.....	23
1.7.2.	Ca-ATPase Pompası	24
1.7.3.	Taşıyıcılar	24
1.7.3.1.	Na-Ca Taşıyıcılar.....	24
1.7.3.2.	Neurotransmitter Taşıyıcılar.....	25
1.8.	Nernst Denklemi.....	25
1.9.	Dinlenmedeki Uyarılabilir Hücrelerin Temel Özellikleri	27
1.9.1.	Dinlenme Zar Potansiyelinin Belirlenmesi	27
1.9.2.	Çift Katlı Lipid Tabakasından Difüzyon	28
1.9.3.	Su ve Diğer Lipidlerde Erimeyen Moleküllerin Taşınması.....	29
1.9.4.	Protein Kanallarından Difüzyon ve Bu Kanalların Kapıları	29
1.9.5.	Çeşitli Protein Kanallarının Seçici Geçirgenlikleri	29
1.9.5.1.	Dinlenme Durumundaki K^+ Kanalları.....	31
1.9.6.	Merkezi Sinirlerde K^+ , Cl^- ve Na^+ İyonlarının Hareketi.....	32
1.10.	GHK Denklemi.....	34
1.11.	Zar Pompaları	36
1.12.	Kimyasal Sinapslar	37
1.12.1.	Sinir İçi Sinapslar	38

1.13.	Dinlenme Zar Özellikleri İçin Elektriksel Devresi.....	39
1.13.1.	Dinlenme Anında Zar Potansiyelinin Omik Davranışı.....	39
1.13.2.	Dinlenme Potansiyelinde Kararlılık, Çift Kararlılık Ve Kararsızlık	43
1.13.3.	Dinlenme Zar Potansiyelinin Elektriksel Modeli	44
1.13.4.	Zar Potansiyeli	46
1.13.5.	Aksiyon Potansiyeli	47
1.13.5.1.	Uyarı-Aksiyon İlişkisi	48
1.14.	Na ⁺ Aksiyon Potansiyellerinin Voltaj Kapılı Kanalları	49
1.14.1.	Na ⁺ ve K ⁺ İyonları Aksonların Aksiyon Potansiyeline Katılması	50
1.14.2.	Na ⁺ İyonlarının Aksiyon Potansiyelinin Depolarizasyon Fazına Katılması	50
1.14.3.	K ⁺ İyonlarının Aksiyon Potansiyelinin Repolarizasyon Fazına Katılması	51
1.15.	Na ⁺ Bağımlı Aksiyon Potansiyellerinin Yayılımı	51
1.15.1.	Zar Depolarizasyonunun Na ⁺ Kanalı Üzerindeki Etkisi.....	53
1.16.	Eşik Noktası.....	57
1.17.	K ⁺ Kanallarının Aktivasyonu	59
1.17.1.	Potasyum Kanallarının Yapısı	60
1.17.2.	Gecikmiş Düzeltici Kanalin Açılma Olasılığı	63
1.17.3.	K ⁺ Kanalının İletkenliği.....	63
1.17.4.	Makroskobik Gecikmiş Düzeltici K ⁺ Akımı, I _K	64
1.18.	Ca ²⁺ Aksiyon Potansiyellerinin Voltaj Kapılı Kanalları	67
1.19.	Beyincik.....	71
1.19.1.	Yosunsu Lifler	71
1.19.2.	Granüla Hücreleri	73
1.19.3.	Golgi Hücreleri	74
1.19.4.	Purkinje Hücreleri.....	74
1.19.5.	Sepet Hücreler	75
1.19.6.	Yıldızsı Hücreler.....	76
1.19.7.	Tırmanan Lifler.....	77
1.19.8.	Nükleer Hücreler	78
2.	YAPILAN ÇALIŞMALAR.....	80
2.1.	Nöronların Modellenmesi.....	80
2.1.1.	Topla ve Ateşle Modeli	80
2.1.2.	Hodgkin-Huxley Modeli	81

2.2.	İyon Kanalları	83
2.2.1.	Hızlı Sodyum Akımı.....	86
2.2.2.	Sürekli Sodyum Akımı	87
2.2.3.	P-tipi Kalsiyum Akımı	87
2.2.4.	T-tipi Kalsiyum Akımı	88
2.2.5.	Anormal Doğrultucu Akımı	89
2.2.6.	Gecikmeli Doğrultucu Akımı	90
2.2.7.	Sürekli Potasyum Akımı.....	92
2.2.8.	A Akımı	92
2.2.9.	BK-tipi Kalsiyum Aktiviteli Potasyum Akımı	93
2.2.10.	K2-Tipi Kalsiyum Aktiviteli Potasyum Akım	94
2.2.11.	Kaçak Akım.....	95
2.3.	İyonik Akımların Kinetiklerinin İncelenmesi.....	95
2.4.	Bölmeli Modelleme	96
2.4.1.	Bölmeli Zar Gerilim İfadeleri.....	96
2.4.1.1.	Soma	96
2.4.1.2.	Ana Dal.....	97
2.4.1.3.	Düzgün ve Dikensi Dal	97
2.4.2.	Genesis	98
2.5.	Beyincik Modelini Yeniden Kodlama.....	98
2.6.	Purkinje Tepki Hücreleri	102
3.	BULGULAR ve TARTIŞMA	105
3.1.	Güvenilir Model ve Eşsiz Olmayış Problemi	107
3.2.	Zar Pasif Parametrelerinin Değişiminin Çıkış Frekansı Üzerindeki Etkileri	108
4.	SONUÇLAR.....	118
5.	ÖNERİLER	119
6.	KAYNAKLAR.....	120
	ÖZGEÇMİŞ.....	121

ÖZET

Günümüzde sadece fizyolojik ve anatomik veriler, sinir sisteminin dinamik davranışını belirlemede yetersiz kalmaktadır. Bundan dolayı herhangi bir sinir hücresi üzerinde farklı deneyleri yapılmaktadır. Bu deneysel veriler kullanılarak bu sinir hücresinin modellenmesi ve bilgisayarda benzetimi son yıllarda oldukça önem kazanmıştır. Bu hücre modellerinden faydalanılarak deneysel olarak mümkün olmayan sinir hücresinin dinamik davranışlarının belirlenmesinde, sinir sistemi ile ilgili olan hastalıkların teşhis edilmesinde ve ilaç tedavisi mümkün olmayan durumlar için biyo elektronik cihazların geliştirilmesinde, ileri düzeyde robot teknolojisinin geliştirilmesine gidilecektir.

Sinir hücresinin dinamik davranışının belirlenmesinde pek çok yaklaşımlar mevcuttur. Bu yaklaşımlardan en gerçekçi olanı sinir sisteminin bölmeli modelleme tekniği ile simülasyondur.

Son yıllarda sinir hücre dallarının aktif özelliklerinin anlaşılmasında büyük bir ilerleme sağlanmasına rağmen, hücrenin pasif zar özellikleri hakkındaki belirsizlik ve tartışma hale devam etmektedir. Hücrenin pasif zar özellikleri, sinaptik potansiyellerin toplanması ve yayılmasında büyük bir öneme sahiptir. Bu yüzden hücrenin fonksiyonunu anlamak için hücrenin pasif zar özelliklerini net bir şekilde belirlemek gerekir.

Bu çalışmada, beyincik Purkinje hücresi üzerinde tüm iyon kanallarının ve sinaptik iletilerinin bloklanmasıyla, akım enjeksiyonuna karşılık elde edilen somatik ve dalsal voltajlar kullanılarak hücrenin dört farklı pasif bölmeli modeli oluşturulmuştur. Bu dört farklı pasif model için elde edilen pasif elemanlarının (C_m , R_{ms} , R_{md} , R_i) farklı setleri için paralel lif ve yıldızlı hücrelerin etkileşiminin Purkinje hücresinin ateşleme davranışına olan etkisi incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Purkinje Hücresi, Beyincik, Pasif Parametreler, Paralel Lif, Yıldızlı Hücre, Granüla Hücresi, Sepet Hücresi, Tırmanan Lif, Sinir Hücresi Modelleme

SUMMARY

Effect of Passive Parameters of Purkinje Cell Model on Firing Rate

Physiological and anatomic data are not sufficient alone in the present time to determine the dynamic behaviour of the nervous system. For this reason, various experiments have been conducted on any particular neuron. It has been of great importance recently to model this neuron and simulate it on computer using these experimental data. Based upon these model neurons, it is likely to become possible to develop advanced robot technology to determine the dynamic behavior of a neuron which is experimentally impossible, to diagnose the diseases related to the nervous system, and to develop some bio-electronic medical equipment in case of impossible drug care.

There are a number of approaches to determine the dynamic behaviour of a neuron. The most realistic one is to simulate the neuron through septum modelling.

In spite of great advance in the studies on the active characteristics of the neuron dendrites in recent years, some ambiguities and disputes as to the passive membrane characteristics are still going on. Passive membrane characteristics of the neuron play a crucial role in gathering and disseminating the synaptic potentials. Hence, it is vital to determine the passive membrane characteristics of the neuron in details clearly in order to understand the function of the neuron.

In this study, through blocking the whole ion channels and synaptic messages on the cerebellum purkinje neuron, a model of the neuron with four different septums has been created using somatic and dendritic voltages produced on behalf of current injection. For each different set of the passive elements (C_m , R_{ms} , R_{md} , R_i) created for these four different passive models, this study observes the effect of the interaction between the parallel fiber rates and the stellate cell rates on the igniting behaviour of purkinje neuron.

Key Words: Purkinje Cell, Cerebellum, Passive Parameters, Parallel Fiber, Stellate Cell, Granula Cell, Golgi Cell, Basket Cell, Climbing Fiber, Modelling Neuron

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. Sinir hücresi ve sinapslar	3
Şekil 2. Hücre zarının yapısı.....	8
Şekil 3. Sinir hücresinin zarındaki kanallarının yerlerinin belirtilmesi.....	16
Şekil 4. Pasif difüzyon.....	17
Şekil 5. Bir sodyum kanalının a) şematik ve b) elektriksel eşdeğeri.....	21
Şekil 6. Dinlenme zar potansiyeli ve iyon konsantrasyonları (a) -80 mV luk dinlenme potansiyelinde bir sinir hücresine mikro elektrod yerleştirilmesinin şematik gösterimi (b) Hücre içi ve hücre dışı iyon konsantrasyonları ile idealleştirilmiş sinir hücresi	32
Şekil 7. Na/K-ATPase ve Na/Ca pompalarının şemaları.....	37
Şekil 8. Sinaps türleri.....	40
Şekil 9. Dinlenme potansiyeli civarında zar potansiyelinin omik davranışı (a) 300 ms'lik ± 4 nA'lik akım enjeksiyonu için zaman bağımlı cevaplar (b) Akım şiddeti sonunda çizilmiş akım palsı sonunda zar potansiyeli (300 ms'de)	41
Şekil 10. Zar potansiyelinin (a) kararlı, (b) iki kararlı ve (c) kararsız durumları....	44
Şekil 11. Dinlenme potansiyeli yakınlarındaki zar elektriksel karakteristiklerini hesaplamak için basitleştirilmiş eşdeğer şema (a) Üç ana iyonik akım kaynağı (b) Dinlenme potansiyeli için eşdeğer akım kaynağı (c) Eşik noktası altında potansiyel değişiminin elektriksel şeması	45
Şekil 12. Teorik akım voltaj eğrileri.....	45
Şekil 13. Sinir hücresini uarmak için kullanılan akım darbesi	48
Şekil 14. Mürekkep balığı akson aksiyon potansiyeli	50
Şekil 15. Uyarılabilir hücrelerde kaydedilmiş aksiyon potansiyelinin farklı tipleri (a) Sinir hücresinin ranvier boğumunda kaydedilmiş sodyum bağımlı aksiyon potansiyeli (b) Beyincik purkinje hücresindeki tırmanan liflere tepki olarak hücre içindeki kompleks dürtü kayıtları, sodyum kalsiyum bağımlı aksiyon potansiyelleri (c) Akson terminalindeki aksiyon potansiyelleri (d) Kalp hücresinin aksiyon potansiyeli	51
Şekil 16. Na ⁺ serbest harici çözeltide aksonun aksiyon potansiyelinin durdurulması (Dekstroz uygulanması ile)	52

Şekil 17. Tetrodoksın (TTX) ve tetrahiylamonyum kloridin (TEA) aksondaki aksiyon potansiyeli üzerindeki etkileri	52
Şekil 18. Na ⁺ bağımlı aksiyon potansiyelinin özellikleri (a) Farklı genliklerdeki depolarize edici akım palslarına zarar tepkisinin hücre içi elektrot ile kaydedilmesi. (b) Somanın başlangıç segmentinden depolarize edici akım palsı (uyarım) ile bir aksiyon potansiyelinin başlatılması	53
Şekil 19. Na ⁺ kanalının durumları	54
Şekil 20. Tek kanalın akım/voltaj (i_{Na}/V) ilişkisi	55
Şekil 21. Voltaj kapılı sodyum kanalının açılma olasılığının zamana ve voltaja bağımlı olması (a) Depolarize edici bir adıma tepki olarak -120 mV'luk tutma potansiyelinden potansiyelleri gösterir (b) Depolarizasyona karşılık olarak bir kanalın zamana bağımlı açılma olasılığının ($P(t)$) elde edilmesi	56
Şekil 22. Makroskobik voltaj kapılı sodyum akımlarının voltaj bağımlılıkları (a)-80 mV'luk tutma potansiyelinden -70 mV'dan -21 mV'a kadar depolarize edici kademeler ile, farklı zaman domenlerinde ve peak genlikleri ile makroskobik sodyum akımlarını (I_{Na}) uyandırılması (b) a'da ki şekiller bir bir üzerine bindirilmiş ve -14 mV'dan +55 mV'a kadar depolarize edici kademelere tepki olan akımlar eklenmiştir (c) I_{Na} akımı -30 mV'da kaydedilmiştir	58
Şekil 23. Makroskobik voltaj kapılı Na ⁺ akımının aktivasyon ve inaktivasyon özellikleri. (a) I_{Na} -V bağıntısı -40 mV'da bir peak ile ve +30 mV'da bir reversal potansiyel ile şekli (b) Aktivasyon (sağdaki şekil) ve inaktivasyon (soldaki şekil) dokuz farklı deneyden elde edilmesi	60
Şekil 24. Voltaj kapılı sodyum kanallarının farklı durumlarının, sodyum bağımlı aksiyon potansiyelinin farklı fazları ile ilişkisi	61
Şekil 25. Temel gecikmiş düzeltici akımın karakteristikleri (a) Dışa giden akımların ardışık taramalarına tepki olarak -60 mV'dan 0 mV'a depolarize edici adımlar (b) a'daki gibi 70 temel akımdan ortalama akım (c) Test potansiyeli 0mV'da dışa giden temel akımların genlik histogramlarının kayıtları (d) Tek bir kanal akım-voltaj ilişkisi (i_K -V).....	62
Şekil 26. Gecikmiş düzeltici kanalın durumları	63
Şekil 27. Gecikmiş düzeltici K ⁺ akımının karakteristikleri (a) -80 mV'luk tutma potansiyelinde her 2 sn'de verilen artan genliklerin depolarize edici adımlara cevap olarak , artan genlikli inaktif olmayan dışa doğru akım kaydedildi (b) Steady state durumundaki akımın genliği test potansiyeline karşılık çizilmi (c) Makroskobik akımın reversal potansiyellerinin değeri K ⁺ iyonlarının hücre dışı konsantrasyonu karşısında yarı logaritmik skalada çizilmi	65
Şekil 28. Na ⁺ bağımlı aksiyon potansiyelinin farklı fazları ile bağlantılı olarak gecikmiş düzeltici K ⁺ kanallarının durumları	66
Şekil 29. Na ⁺ bağımlı aksiyon potansiyeli sırasındaki Na ⁺ ve K ⁺ kanallarının açılıp kapanması. (a) Aksiyon potansiyeline Na ⁺ (γ_{Na}) ve K ⁺ (γ_K) iletkenliklerinin katkısı (b) Aksiyon potansiyelinin akışı esnasındaki Na ⁺ ve K ⁺ voltaj kapılı kanalların durumları	67

Şekil 30. P tipi makroskobik Ca^{2+} akımı (a) -80 mV'luk holding potansiyelinden -20 mV'luk depolarizing faza cevabı olan P akım kaydı (b) P akımının I/V bağıntısı	69
Şekil 31. P tipi Ca^{2+} akımlarının aktivasyon ve inaktivasyon eğrileri.....	69
Şekil 32. Beyinciğin yapısı	72
Şekil 33. Purkinje hücre yapısı	79
Şekil 34. Topla ve ateşle modeli için önerilen analog devre	80
Şekil 35. Hodkin-Huxley zar elektriksel modeli	81
Şekil 36. Paralel lif değer kontrol devresi	101
Şekil 37. Beyinciğe ait perceptor P: Purkinje hücresi, B: Basket hücresi, S: Stelletta hücresi.....	103
Şekil 38. 1.Deney için paralel lif frekansı ve yıldızlı hücre frekans kombinasyonları	115
Şekil 39. 2.Deney için paralel lif frekansı ve yıldızlı hücre frekans kombinasyonları	115
Şekil 40. 3.Deney için paralel lif frekansı ve yıldızlı hücre frekans kombinasyonları	116
Şekil 41. 4.Deney için paralel lif frekansı ve yıldızlı hücre frekans kombinasyonları	116
Şekil 42. Tipik purkinje hücresi çıkış ateşlemesi	117

TABLULAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo1. Hücre içi ve hücre dışı ortamdaki iyon konsantrasyon örnekleri ve her bir iyon için Nerst potansiyelleri.....	33
Tablo 2. Yapmış olduğum simülasyondaki parametre değerleri.....	105
Tablo 3. Moshe Rapp, Idan Segev ve Yosef Yarom'un çalışmaları	108
Tablo 4. Dal zarının direncinin değişiminin çıkış frekansı üzerindeki etkisi.....	109
Tablo 5. Soma zar direnci değişiminin çıkış frekansı üzerindeki etkisi.....	110
Tablo 6. Zarın kapasitesi değişiminin çıkış frekansı üzerindeki etkisi.....	110
Tablo 7. Soma zar direnci R_{ms} 440 $\Omega.cm^2$, dal zar direnci R_{md} 110.000 $\Omega.cm^2$, zar kapasitesi C_m 1,64 μFcm^{-2} değerlerinde, P.F. ve S.F. frekans değerleri için elde edilen çıkış frekansları	111
Tablo 8. Soma zar direnci R_{ms} 680 $\Omega.cm^2$, dal zar direnci R_{md} 170.000 $\Omega.cm^2$, zar kapasitesi C_m 1,8 μFcm^{-2} değerlerinde, P.F. ve S.F. frekans değerleri için elde edilen çıkış frekansları	112
Tablo 9. Soma zar direnci R_{ms} 360 $\Omega.cm^2$, dal zar direnci R_{md} 90.000 $\Omega.cm^2$, zar kapasitesi C_m 2,32 μFcm^{-2} değerlerinde, P.F. ve S.F. frekans değerleri için elde edilen çıkış frekansları.....	113
Tablo 10. Soma zar direnci R_{ms} 10.000 $\Omega.cm^2$, dal zar direnci R_{md} 30.000 $\Omega.cm^2$, zar kapasitesi C_m 1,64 μFcm^{-2} değerlerinde, P.F. ve S.F. frekans değerleri için elde edilen çıkış frekansları	114

SEMBOLLER DİZİNİ

a	İyonik aktivite
c	İyon konsantrasyonu
Ca-ATPase	Ca aktif pompası
CAMP	İkincil mesajcı
CaP	P-tipi kalsiyum kanalı
CaT	T-tipi kalsiyum kanalı
cGMP	İkincil mesajcı
CNG	Döngüsel nükleotit kapılı kanallar
C_m	Zar kapasitesi
CR	Purkinje aktivitesinde bir duraklama
CS	Tırmanan lif ateşlemesi anında devam eden yosunsu lif etkinliği şartı bağlı bir uyarım
D	İyonik türün akışkanlığı
e	Elektron yükü
E_{ion}	Bir iyon için denge potansiyeli
E_L	Kanallardan sızan iyonların oluşturduğu gerilim
EPSP	Uyarıcı post sinaptik potansiyel
E_{rev}	Reversal potansiyel
F	Faraday sabiti
f_{net}	Net iyon akışı
G_o	Golgi hücrelerinin ortalama transfer kazancı
GABA _A	Hızlı bastırıcı sinaps türü
GHK	Goldman Huxley Katz denklemi
G_{ion}	Kanalın iletkenliği
\bar{g}_k	Tüm kapılar açık olduğunda maksimum iletkenlik
G_r	Granüla hücrelerinin ortalama transfer kazancı
h	İnaktivasyon kapısı
h_∞	İnaktivasyon kapısının sürekli hal değeri
I	Akım

I_g	Bir golgi hücresi için dürtü değerinin beklenen değeri
I_{inject}	Sinir hücrelerine dışardan verilen akım
I_{ion}	t anında kanaldan geçen toplam iyon akımı
i_{ion}	Verilen iyon için tek bir kanal içinden akan akım
I_{max}	Akımın maksimum eğeri
IPSP	Bastırıcı post sinaptik potansiyel
j	Verilen iyon türü için net iyonik akış
K	Golgi hücreleri yosunsu lif giriş gerilimi
K2	K2-tipi kalsiyum aktiviteli potasyum akımı
KA	A Akımı
KC	BK-tipi kalsiyum aktiviteli potasyum akımı
Kdr	Gecikmeli doğrultucu
Kh	Anormal doğrultucu kanalı
KM	Sürekli potasyum akımı
M	Bir yosunsu lif için dürtü değerinin beklenen değeri
m	Aktivasyon kapısı
m_{∞}	Aktivasyon kapısının sürekli hal değeri
N	Avagadro sayısı
N_k	Kanal sayısı
Na/K ATPase	Na-K aktif pompası
NaF	Hızlı sodyum kanalı
NaP	Sürekli Sodyum kanalı
NMDA	Yavaş uyarıcı sinaps türü
non-NMDA	Hızlı uyarıcı sinaps türü
P_f	Bir paralele lif için dürtü değerinin beklenen değeridir
p	Kanal başına bağımsız aktivasyon kapılarının sayısı
$P(t)$	Kanalın t anındaki açık olma olasılığı
p_g	Gaz basıncı
$P_{i,t}(V)$	Kapıların gerilime bağlı olarak açılma olasılıkları
q	Bağımsız inaktivasyon kapılarının sayısı
R_d	Direnç
R	İdeal gaz sabiti
R_i	Sitoplazma direnci

R_m	Zar direnci
R_{md}	Dal zar direnci
R_{ms}	Soma zar direnci
S	Piston yüzey alanı
S_p	Bir granüla hücresi için kendiliğinden olan değerinin beklenen değeri
T	K° cinsinden mutlak sıcaklık
TEA	Voltaj kapılı K^+ kanallarının bir bloklayıcısı
TTX	Voltaj kapılı Na^+ kanallarının bir bloklayıcısı
U	Gerilim
u	Zar içersinden iyonun mutlak akışkanlığı
UR	Purkinje spikındaki doğal cevap
US	Tırmanan lif ateşlemesinin doğal uyarımları
V_e	Zar dış gerilimi
V_i	Zar iç gerilimi
v_i	Hacim
V_m	Zar gerilimi
W_e	Elektriksel iş
W_o	Osmotik iş
$V_{\frac{1}{2}}$	I akımı yarı aktif durumda iken zar gerilimi
V_{rest}	Dinlenme potansiyeli
V_{ps}	Ön adım gerilimi
V_s	Adım gerilimi
z	İyon değerliği
z_∞	Kalsiyum konsantrasyonuna bağlı kapının sürekli hal değeri
$\alpha_h(V)$	İnaktivasyon kapısının gerilime bağlı hız fonksiyonu
$\alpha_m(V)$	Aktivasyon kapısının gerilime bağlı hız fonksiyonu
α, β, γ	Sinir hücre kanalını oluşturan alt birimler
β'	Lineer ayırma katsayısı
$\beta_h(V)$	İnaktivasyon kapısının gerilime bağlı hız fonksiyonu
$\beta_m(V)$	Aktivasyon kapısının gerilime bağlı hız fonksiyonu
γ_{ion}	Verilen iyon için kanal iletkenliği, birim iletkenlik
δl	Kuvvet zamanından hesaplanan piston yer değişirmesi

τ_h	İnaktivasyon kapısının zaman sabiti
τ_m	Aktivasyon kapısının zaman sabiti
τ_o	Kanalın ortalama açılma zamanı
τ_z	Kalsiyum konsantrasyonuna bağlı zaman sabiti
ρ_o	Kanalın açık olma olasılığı
ΔV	Zar gerilim değişimi
ΔV_{rest}	Dinlenme potansiyelindeki değişme
$[iyon]_x$	İyonun hücre içi ve dışı ortamdaki konsantrasyonu



1. GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş

Sinir sistemi genel olarak Merkezi Sinir Sistemi ve Çevresel Sinir Sistemi olmak üzere iki grupta ele alınmaktadır. Merkezi Sinir Sistemi beyin ve omurilikten oluşmaktadır. Çevresel sinir sistemi ise sinir liflerinden ve sinir hücrelerinin küçük kümeleri olan sinir ganglionlarından oluşmaktadır [1]. Sinir dokusu yapısal olarak iki farklı hücre tipinden oluşmaktadır. Bunlar, sinir hücreleri veya nöronlar ve glial hücreler veya nöroglidir. Glial hücreler nöronları korumakta, nöral aktiviteye katılmakta ve Merkezi Sinir Sistemi'nin savunmasını sağlamaktadır. Beyin çevresel reseptörlerden gelen bilgiyi analiz etmekte ve bu bilgiye dayalı olarak bir davranış üretmektedir. Bu davranışların üretilmesindeki herhangi bir cerebellar işlemde temel bileşenler nöronlardır. İnsan beyni yaklaşık olarak 10^{12} nöron içermekte olup sinapsların sayısı yaklaşık 10^{15} dir. Kortikal dokunun 1mm^3 'ünde yaklaşık 10^5 nöron ve 10^9 sinaps bulunmaktadır [2].

Nöron, bilgiyi işleyen özel bir biyolojik hücredir. Herhangi bir türdeki nöron genel olarak dört yapısal bölgeye sahiptir. Bu bölgelerin her biri işaretin üretilmesinde ve iletilmesinde farklı işlevlere sahiptirler.

Golgi (1873), Ramon Y. Cajal gümüş dölleme metodunu geliştirerek nöronlar ve bağlantıları hakkında çeşitli türlerin sinir sistemi üzerinde çalıştılar. Kendi (1888) ve diğer çalışmaları temel alarak nöronların birbiriyle bağlantı kurmuş izole edilmiş birimler oldukları kavramını sundu. Bağlantıları kendi süreçleri şekillendirir: sinirlerin uç dallanmaları bağımsızdır ve diğer uç dallanmalar ile bağlantı yapmazlar. Hücre gövdeleri ve diğer hücresel elemanların protoplasmic bölgeleri ile kontak yaparlar.

Cajal'ın sunduğu gibi nöronlar bağımsız hücrelerdir ve yapmış oldukları kontaklar "sinaps" olarak isimlendirilir. Bu kontaklar diğer hücrelerin yüzlercesi veya binlercesi ile bazen kendi gövdelerinden çok uzağa bağlantı yaparlar. Sinir sisteminde diğer bir hücre sınıfı vardır, buna "glial hücreler" adı verilir ve nöronların çeşitli kısımlarını kuşatırlar ve onlar ile işbirliği yaparlar.

Sinir hücresindeki elektiriksel haberleşmenin temelini iyon hareketleri oluşturur. Bu hareketin belirlenmesinde pek çok yaklaşım mevcuttur. Bu yaklaşımlardan en gerçekçi olanı sinir sisteminin bölmeli modelleme tekniği ile simülasyonudur. Sinir hücresinin pasif

parametrelerini incelemek için yapılan çalışmalarda, beyincik Purkinje hücresi üzerinde tüm iyon kanallarının ve sinaptik iletilerinin bloklanmıştır, akım enjeksiyonuna karşılık elde edilen somatik ve dalsal voltajlar kullanılarak hücrenin farklı pasif bölmeli modelleri oluşturulmuştur [3,4]. Bu farklı pasif model için elde edilen pasif elemanlarının (C_m , R_{ms} , R_{md} , R_i) farklı setleri için paralel lif ve yıldızlı hücrelerin etkileşiminin Purkinje hücresinin ateşleme davranışlarının etkisi incelenir.

1.2. Nöronlar

Nöronlar kolay uyarılabilir hücrelerdir. Nöronlar elektriksel sinyaller üretirler ve kendi yolları boyunca yayarlar. Bu yetenek onların kendi hücre zarlarında bulunan özel proteinlerinden kaynaklanır. Hücre zarı iyonların seçici geçişine iyon kanalları ile izin verir.

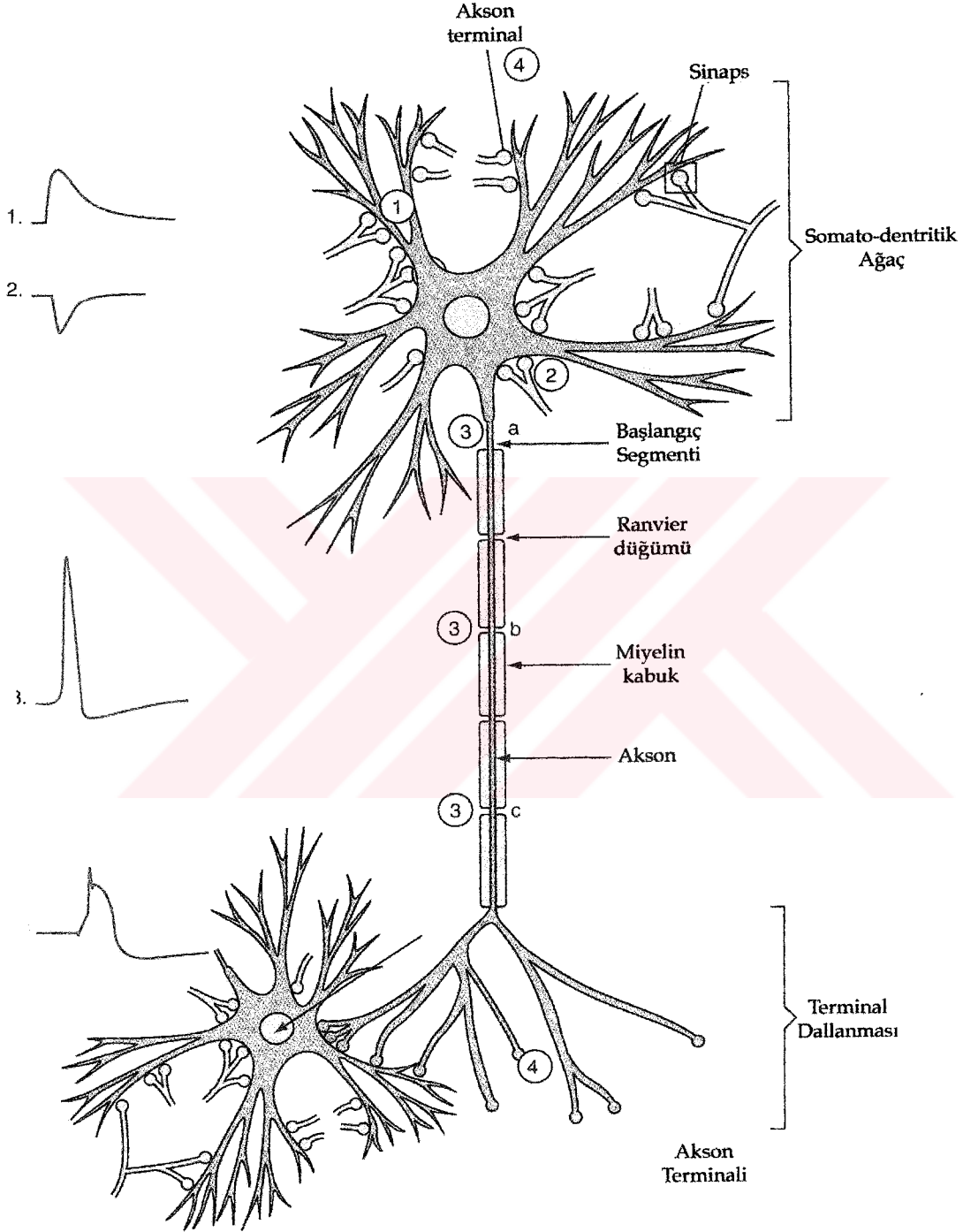
Nöronlar aynı zamanda sıvı meydana getiren hücrelerdir. Onların sıvı ürünleri "neurotransmitter" lar olarak adlandırılırlar. Bir neurotransmitterin tahliyesi sadece sınırlanmış bölgelerde meydana gelir ve buralara "sinaps" adı verilir. Neurotransmitterlar dış alana da tahliye edilirler. Sinaptik salgılama aşırı derecede bir yerde toplanır ve hücre bölgeleri üzerinde yöneltilirler (sinirlerin bağlantı yerlerinde). Bu yüzden sinaptik salgılama diğer salgılamalardan farklıdır (sadece birkaç istisna dışında). Örneğin sinaptik salgılama hormonal hücrelerden (kendi salgı ürünlerini genel dolaşım ile salarlar, endocrine salgısı) ve exocrine hücrelerin (dış çevre, exocrine salgısı) salgılamasından farklıdır.

Nöronlar sürekli hücrelerdir. Nöron yaralandığı zaman çoğu nöronun yeri doldurulamaz, bundan dolayı nöronlar postmitotic hücrelerdir. Bu yüzden nöronlar kendi öğelerini bütün yaşamları boyunca yenilerler.

1.2.1. Dallar ve Aksonlar

Nöronlar çeşitli şekilsel yapılar sunmalarına rağmen hepsi aynı özellikleri paylaşırlar. Bu özellikler onları nöron olarak tanımlar. Hücre gövdesi veya soma işlemlere sebep olur. Bu işlemler, nörona kendi işlemlerinin, kendi polaritelerinin ve kendi yeteneklerinin

bölgeselleşmesini, diğer nöronlar ile bağlantı kurmasını sağlar. Bu nöronlar algılayıcı hücreler veya etkileyici hücrelerdir.



Şekil 1. Sinir hücresi ve sinapslar [7].

1.2.2.Nöron'un Alıcı Kutbu Olan Somato-Dalsal Ağaç

Hücre gövdesi olarak da isimlendirilen soma, hücrenin temel metabolik fonksiyonlarına katılmakta olup çekirdeği ve perikaryonu içermektedir. Hücre gövdesi çoğunlukla üçgen veya piramit şekline sahiptir. Piramit şekilli somada genellikle iki tip dal çıkıntıları bulunmaktadır: somanın tepesinden dallanan uzun, ince yapılı apikal dallar ve somadan doğrudan dallanan iki veya daha fazla sayıdaki kısa bazal dallar. Nöronlar somadaki çıkıntılarının sayısına bağlı olarak üç guruba ayrılmaktadır: tek kutuplu, iki kutuplu ve çok kutuplu nöronlar.

Nöron'un soması nucleus ve onu çevreleyen sitoplazmayı içerir. Soma'nın şekli değişkendir: Cerebellar korteks ve hippocampusta piramidal somaya, cerebellar kortekste bulunan purkinje hücresi ovoid somaya (yumurta şeklinde), cerebellar kortekste bulunan küçük multipolar hücreler granular somaya (içinde tanecikler olan), pallidal komplekste bulunan nöronlar fusiform somaya (iğ şeklinde), spinal kortta bulunan motonöronlar stellar (yıldızsı) veya multipolar somaya sahiptirler.

Somanın bir fonksiyonu, nöronun fonksiyonu ve yapısı için gerekli olan komponentlerin çoğunun sentezini temin etmektir. Aslında soma macromoleküllerin sentezi için sorumlu olan tüm organelleri içerir. Merkezi sinir sisteminde bulunan çoğu nöron doğumdan sonra yenilenemez ve bölünemezler. Hücre gövdesi tüm yaşamı boyunca nöronun yapısal doğruluğunu sürdürmek zorundadır. Ek olarak soma diğer nöronlardan çok sayıda sinaptik kontak alır (dallar yolu ile) ve nöronun ana alıcı alanını oluşturur (Şekil 1).

Dallar nöronun bilgi giriş kısmını oluşturmaktadır. Tipik bir nöron bir çok dala sahiptir. Dallar diğer nöronlar ile temas kurmak için aşırı derecede dallanmışlardır. Dallar soma civarında birkaç mikrometrelik çapa sahip olup dallandıklarında çapları 1 mikrometreden düşük değerler almaktadırlar [5]. Cerebellar Purkinje hücrelerinde yaklaşık 0,1 mikrometre kalınlığında ve 1 mikrometre uzunluğunda spine (dal dikenleri) olarak isimlendirilen dalları bulunmaktadır [5]. Dal dikenleri uyarıcı (excitatory) sinaptik girdiler için temel postsinaptik hedeflerdir ve sinir sistemindeki plastik proses için önemli yerlerdir [5,6]. Dal ağaçlar 100-200 mikrometre gibi çok kısa uzunluklardan spinal α -motorlarında olduğu gibi 1-2 mm'lik uzunluklara sahip olabilmektedirler [5].

Dallar somadan çıktıktan sonra ortalama olarak bir ile dokuz ana dala ve daha sonra ağaç şeklinde bölünür. Dalsal ağaç her bir dalsal popülasyon için belirleyici karakteristiklerdir (dalların sayısı, hacmi) [7].

Dallar şekilsel olarak kendi düzensiz ana hatlarından dolayı, çaplarından, dalları arasındaki keskin açıları ve aşırı yapısal karakteristikleri ile aksonlardan ayrılabilirler. Bazı nöronlar spiny (dikensi) olarak isimlendirilirler. Çünkü burada dallar üzerinde 40.000 ile 100.000 arasında diken vardır [7]. Buna rağmen diğer dallar, dalsal yüzeyleri üzerinde sadece çok sayıda diken sahiptir. Bunlar da smooth olarak isimlendirilir.

Dallar ve soma diğer nöronlardan çok sayıda sinaptik kontak alır ve nöronun ana alıcı alanını oluştururlar. İçeri giden bilgiye karşılık bunlar elektriksel sinyaller üretirler. Örneğin postsinaptik potansiyeller (EPSP'ler veya IPSP'ler, Şekil 1) veya kalsiyum aksiyon potansiyelleri. Uyarıcı veya zayıflatıcı postsinaptik potansiyeller transmitter salınışına karşılık olarak postsynaptik zarda üretilirler. Dallar genelde alıcı bölgelerdir. Ama istisna olarak bazı Dallar diğer dallar ile bağlantı yaparak neurotransmitter salarak verici alanı gibi davranırlar.

1.2.3. Nöron'un Verici Uçları Olan Aksonlar

Aksonlar hücreden diğer hücelere bilgi taşıyan bağlantı elemanlarıdır. Akson 0,2-20 μm çapında ince silindirik bir yapıya sahip olup 1 mm varan uzunluklara sahiptir. Akson, somanın akson tepeciği olarak isimlendirilen özelleşmiş bir bölgesinden dallanmaktadır. Hücrede üretilen işaretler akson üzerinden diğer hücrelerin dallarına gönderilmektedir. Bu nedenle aksonlar nöronun iletim bileşenini oluşturmaktadırlar.

Aksonların bazıları miyelin olarak isimlendirilen yağlı bir izolasyon kılıfı ile çevrelenmiştir. Miyelin kılıfı komşu glial hücreleri tarafından oluşturulmaktadır. Miyelin kılıfı ranvier düğümleri ile boğumlu bir şekle sahiptir. Ranvier düğümleri akson boyunca işaretin iletim hızını artırmakta, böylece işaretler ranvier düğümlerinden sıçrayarak geçmektedir [8,9].

Aksonlar dallardan şekilsel yapıları ile ayrılırlar. Aksonlar düzgün görünüme ve tüm uzunluğu boyunca değişmez çapa sahiptirler. Genellikle somanın koniğe benzer genişleme seviyesinden ortaya çıkar. Bazen ana dal seviyesinden ortaya çıkar. Ortaya çıkan konikden sonra, birinci segment küçük bir çapa sahiptir ve onu daha sonra asıl akson takip eder. Aksonlar tek bir yola sahip değildirler bir veya birkaç aksona bölünebilir. Aksonların

uzunluğu değişkendir. Aksonlar bir uç dallanma ile sonuçlanır ve bunlar diğer hücreler ile sinaptik kontak kurarlar. Aksonların ana karakteristikleri; sodyum aksiyon potansiyelini tetikleme ve genliklerinde zayıflama olmadan uzaklara yayabilme kapasiteleridir (şekil 1). Aksiyon potansiyelleri başlangığ segment seviyesinde somato-dalsal ağacın sinaptik bilgi göndermelerine karşılık olarak üretilirler. Daha sonra akson boyunca akson terminallerine doğru yayılım yaparlar. Aksiyon potansiyelleri akson terminallerine ulaştığı zaman kalsiyum aksiyon potansiyellerini tetiklerler (şekil 1). Bu akson terminallerinde sinaptik keselerde bulunan neurotransmitterların yayılımına sebep olabilirler. Bu salgılama sinaptik kontaklarda sınırlanmıştır. Akson nöronun verici ucu olarak düşünülür.

1.2.4. Organel ve Proteinlerin Farklı Dağılımı ile Nöronların Yönlendirilmesi

Somatodalsal ağaçlar nöronların alıcı uçlarıdır. Aksonlar nöronların verici uçlarıdır. Nöronlar aşırı derecede yönlendirilmiş hücrelerdir. Hücresel şekil, doğru organeller ve proteinler bu yönlendirmenin temelini oluştururlar. Nöronlar için kendi soma ve yumrularındaki organellerin aynı cinsten olmayan dağılışı en önemli ayırt edici karakteristiklerden birisidir.

1.2.5. Macro-Molekül Sentezinin Olduğu Ana Alan Soma

Soma diğer hücrelerde var olan aynı organelleri ve sitoplazmik elementleri içerir (Golgi aygıtları, mitokondri, polysomelar, cytoskeletal elementler ve lizozomlar). Soma makro moleküllerin sentezinin olduğu ana yerdir. Çünkü soma tüm ihtiyaç duyulan organelleri içeren bir kompartmandır.

Nöronlar hücrelerin diğer tipleri ile çekirdeksel seviyede ve özellikle kromatin ve çekirdekcik seviyelerinde karşılaştırıldığında farklılıklar gösterirler. Kromatin yüksüzdür ve seyrek olarak dağılmıştır. Aslında insanlarda çoğu nöron doğduktan sonra bölünemez. Çünkü bunlar postmitotic hücrelerdir. Çekirdekcik ribosomal sentezin olduğu yerdir. Ribosomal proteinler içeriye mesaj taşıyanların temelini oluşturur (RNA). Çekirdekcğin daha büyük olması nöronlardaki protein sentezinin yüksek seviyede olduğunu gösterir. Dallar bağımsız ribosomlar içerir ve kendi proteinlerinin bazılarını sentezlerler

1.2.6. Aksonal Taşımanın Hücre Bedeni ile Akson Terminalleri Arasındaki İki Yönlü Haberleşmeye İzin Vermesi

Aksonal taşıma, hücre bedeninden aksonal yerlere (Ranvier düğümleri, presynaptik yayılım yerleri vs.) proteinlerin ve alt hücreyel yapıların (örneğin keselerin, mitokondri vs.) hareketidir.

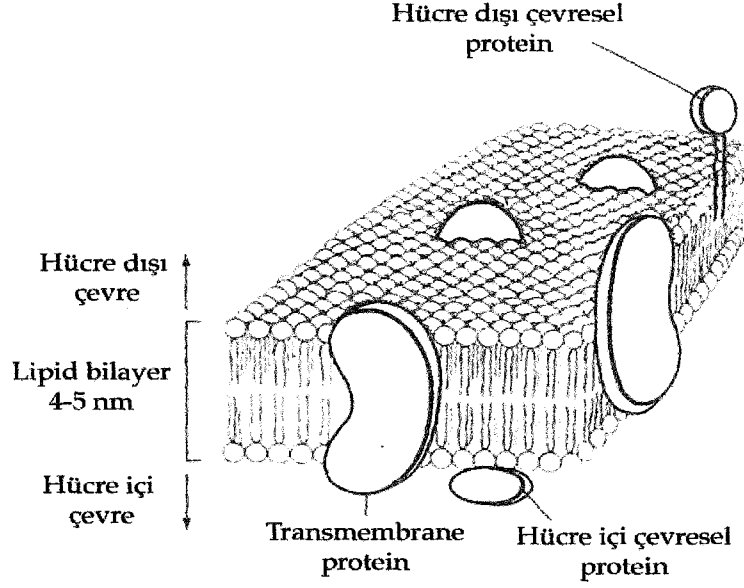
1.2.7. Presinaptik Terminaller

Presinaptik terminaller bilgi taşıyan aksonun en son ucunda konumlanmış özel yapılardır. Aksonlar çok sayıda presinaptik terminale sahiptirler. Nöronlar bu presinaptik terminaller ile diğer nöronların bilgi alıcı yapılarına (genellikle dallara) aktivasyonu ile ilgili bilgiyi aktarmaktadır. Bir aksonun diğer hücrenin dalı ile ilişkiye girdiği bağlantı noktasına sinaps adı verilmektedir. Aktivasyonu ile ilgili bilgi gönderen hücre kısmı presinaptik, bilgiyi alan hücre tarafı postsinaptik olarak isimlendirilmektedir.

1.3. Sinirsel Zar Boyunca İyonik Değişme

Sinirsel hücre zarı tüm nöronu dalsal dikenlerden akson terminallerine kadar sınırlar. Zar iç ve dış çevre arasında bir bariyerdir. Sinirsel hücre zarında genel yapısı diğer hücre zarları ile benzerdir. Zar iki tabakalı lipit içine yerleştirilmiş proteinden oluşur. Akışkan bir mozaik gibi şekillenmiştir (Şekil 2). Fakat bu zarın yalnızca sinirsel fonksiyonları vardır. Sinirsel zar diğer hücre zarlarından doğası, yoğunluğu ve proteinlerin uzaysal dağılımı ile farklıdır.

Sinir sistemindeki elektriksel sinyalleşme iyonların hareketini içerir. Na^+ , K^+ , Ca^+ ve Cl^- iyonları sinir sistemindeki akışın hemen hemen tümünden sorumludur. Bu iyonlar zarı iyonik kanallar adı verilen özel proteinler yoluyla geçerler. Bu iyonik akışlar pasiftir. Çünkü enerjiye ihtiyaç duymazlar. İyonlar yüklenmiş taneciklerdir. İyonik akışlar iyonik akımların zardan karşıdan karşıya akmasıdır ve bu yüzden zar potansiyel üzerinde etkiye sahiptir.



Şekil 2. Hücre zarının yapısı [7].

1.3.1. Konsantrasyon Değişiminin Sabit Tutulması

En az iki hipotez bu sabitliği açıklayabilir:

- 1- Na^+ , K^+ , Ca^{2+} ve Cl^- iyonları zardan karşıdan karşıya geçemezler: zar bu inorganik iyonları içinden geçirmez.
- 2- Zar Na^+ , K^+ , Ca^{2+} ve Cl^- iyonlarına geçirgendir fakat iyonların bu düzensizliğini sürekli (eşit olmayan dağılışını) sürdüren bir mekanizma vardır.

1.3.2. Sinirsel Hücre Zarının İyonlara Geçirgenliği

Radioisotopların kullanılması ile Na^+ , K^+ , Ca^{2+} ve Cl^- gibi inorganik iyonların hücre zarından geçtiği gösterilmiştir. Stoplazmik kompartmanlar ve dış ortam arasında Na^+ , K^+ , Ca^{2+} ve Cl^- iyonlarının bir taşıma olayı vardır. Buna zıt olarak proteinler gibi organik iyonlar zardan yayılamazlar. Hücre zarı proteinleri geçirmez.

İyonik akışın hücre zarı boyunca akışının ilk ispatını Hodgkin ve Keynes (1955) yılında Na^+ ve K^+ iyonlarının radyoizotoplarının kullanılmasını temel alarak yaptılar. Bu deneyler izole edilmiş mürekkep balığının dev aksonunda gerçekleştirilmiştir. Bu akson normal Na^+ ($^{22}\text{Na}^+$) yerine radyoaktif $^*\text{Na}^+$ ($^{24}\text{Na}^+$) içeren sıvıya batırıldığında, $^*\text{Na}^+$

iyonları sitoplazmada görünürler. Bu $^*Na^+$ akını dinitrophenol (DNP) tarafından etki görmezler. DNP mitokondrideki bir ATP sentezinin bir bloklayıcısıdır. Bunlar bir enerjiye ihtiyaç duymazlar. Bu pasif bir taşımadır.

Ters deney yapıldığı zaman, ayrılmış mürekkep balığının aksonu pasif olarak radyoaktif $^*Na^+$ ile yüklenir. Daha sonra Na^+ içeren banyoya transfer edildiğinde banyoda birim zamanda görülen $^*Na^+$ miktarı ($^*Na^+/dt$) dışarı akış miktarını ölçmemize izin verir. Dinitrophenol (DNP) varlığında $^*Na^+$ akışı hızla azalır, hemen hemen sıfır olur. Bu işlem tekrar hücre içi ATP enjeksiyonu ile başlatılabilir. Bu yüzden $^*Na^+$ akışı aktif taşımadır. Na^+ 'nın stoplazmadan dışarı hareketi metabolic inhibitorlerin kullanılmaları ile kapatılabilir [7].

İyonların aktif taşınmasının gözlemi tüm ana iyonların sürekli pasif değişimi karşısında hücrenin iyonik bileşimini nasıl koruduğu sorusuna genel bir cevap olur. Sitoplazmanın ve hücre dışı kompartmanların iyonik bileşimi bir sürekli bazal metabolizmanın pahasında muhafaza edilir. Bu bazal metabolizma enerjiyi (ATP) sağlar, bununla iyonların aktif taşıma sağlanır. Bu yüzden kendi pasif hareketlerini telafi ederler.

1.4. Zar Potansiyeli

Zar potansiyeli (V_m), zarın iç ve dış yüzeyleri arasındaki potansiyel farkıdır.

$$V_m = V_i - V_e \quad (1)$$

Hücre içi ve hücre dışı ortamlar yüksüz iyonik eriyiklerdir. Her bir ortamdaki pozitif iyonların konsantrasyonu negatif iyonların konsantrasyonuna eşittir. Buna rağmen zarın her bir yanındaki bölgelerde bulunan pozitif ve negatif iyon birikimlerinde küçük bir fazlalık vardır. Örneğin dinlenme anında negatif iyonların küçük bir artışı zarın iç bölgesinde toplanır. Eşit miktardaki pozitif iyon dış bölgede toplanır. Bu potansiyelde farklılık meydana getirir. İç yüzey dış yüzeyden daha fazla negatif yüklenmiş olur. Dinlenme anında V_m sinirsel tipe bağlı olarak -80 ile -50 mV arasındadır. V_m değeri -90 mV ile +30 mV uç değerleri arasında değişir [7].

1.4.1. Na^+ , K^+ , Ca^{2+} ve Cl^- İyonlarının Proteinler (Kanallar) Yardımı ile Hücre Zarın Pasif Geçişi

Proteinler sentetik lipid tabakasında olmadığı zaman hiçbir iyon hareketi lipidik zar boyunca meydana gelmez. Lipit tabakası iyonlar, su ve kutuplu moleküllere geçirgen değildir. Bu yüzden Na^+ , K^+ , Ca^{2+} ve Cl^- gibi iyonlar özel proteinler yardımı ile zardan geçerler. İyonların pasif taşıma proteinlerin içersinden olur ve bu proteinlere iyonik kanallar adı verilir.

1.5. Kanallar

Kanallar proteinlerin özel bir sınıfıdır. Proteinler lipit tabakası boyunca yayılmışlardır (Şekil 2). Bunlar hidrofoblu bölgelere sahiptirler. Bu bölgeler, non-polar amino asitler içeren hidrofob bölgeler ve polar amino asitler içeren hidrofilli bölgeleri vardır. Hidrofilli bölgeler sudan meydana gelmiş iç ve dış ortam ile ilişki kurarken belirli hidrofob bölgeler kendilerini tabaka içersinde α -helisleri gibi organize ederler. Etkileşim enerjileri proteinin hidrofoblu ve lipit tabakanın hidrofoblu bölgeleri arasında çok yüksektir. Proteinin hidrofilli bölgeleri ile iç ve dış çevre arasındaki gibi. Bu etkileşimler tabaka içindeki proteinleri kuvvetlice dengede tutarlar. Bu yüzden kendi hücre dışı ve stoplazmik bölgelerdeki iyonları geri çevirir ve ileri gitmelerine engel olurlar.

İyonik kanallar üç boyutlu yapıya ve bir gözeneğe sahiptir. Bu gözenekten belirli iyonlar geçebilir. Her bir kanala uyarılabilir molekül gözü ile bakılabilir. Çünkü kanallar belirli bir biçimde uyarıma cevap verirler ve en az iki farklı durumda bulunabilirler (açık ve kapalı).

- Zar potansiyelindeki bir değişim: bunlar voltaj kapılı kanallardır.
- Bir hücre dışı ligant ın bağlayıcılığı: bunlar ligant kapılı kanallardır, ayrıca reseptör kanallar veya ionotropic reseptörler olarak da isimlendirilirler.
- Ca^{2+} iyonları veya döngüsel nükleotid gibi hücre içi ligant bağlayıcılığı
- Germek gibi mekanik uyarımlar: bunlar mechanoreseptörlerdir.

Kanalların belirli uyarımlara cevabı gözeneğin açılıp kapanmasıdır. Gözenek seçici geçirgenliğin önemli bir özelliğine sahiptir. Bazı küçük iyonların sınırlı türünü kendi kimyasal meyillerinden pasif olarak akmalarına izin verirler. Bu kapılı gözeneklerin içinden iyon akışı sinir sistemleri için sinyal meydana getirir.

1.5.1. Voltaj Kapılı Kanallar

Voltaj değişikliği ile açılan kanallar üç boyutlu yapıya sahiptirler. Bu kanalların bir gözeneği ve voltaja hassas bölgeleri vardır. Zar potansiyeline bağlı olarak bu kanallar kapalı veya açık durumda olabilirler. Zar depolarizasyonuna cevap olarak kanallar geçici olarak açılır. Fakat bazı açılmalar hyperpolarizasyona tepki olarak oluşur. Voltaj bağımlı kanalların gözenekleri aslında sadece tek iyon türüne geçirgendir. Voltaj kapılı kanallar genellikle kendi en önemli geçirgen oldukları iyonların adları ile adlandırılırlar. Buna rağmen hiçbir kanal mükemmel olarak seçici geçirgen değildir. Bu yüzden voltaj bağımlı Na^+ kanalı aynı zamanda NH_4^+ de geçirgendir.

Voltaj kapılı Na^+ kanalı değişik alt birimlerden oluşur. Fakat sadece α alt birimine işlevsellik için ihtiyacı vardır [7]. α alt birimi türdeş dört bölgeden oluşur. Her bir bölge yaklaşık olarak üçyüz amino asit uzunluğundadır ve 6 tane transmembrane segmenti içerir. Bu dört bölgenin türdeş olduğu söylenir. Bu dört bölge değişen uzunluklarının türdeş olmayan bölgeleri ile birbirlerinden ayrılırlar. Protein merkezi bir gözeneğin etrafını sarar. Her bir bölgenin P segmentleri gözeneği şekillendirmek için birleşir. Bunlar iyonik seçicilikten sorumludurlar. Aktivasyon anahtarlamının genel stratejisi, dört tane transmembran segmentinin pozitif bir şekilde yüklenmesidir. Zar potansiyelindeki bir yüklenmeye (ΔV) karşılık olarak kanallar açılır. Bu yapı, voltaj kapılı Ca^+ kanallarının öngörülen yapısı ve K^+ kanallarının tetramerik şekillerinin işlevleri ile benzerdirler.

Voltaj bağımlı Na^+ kanalları aksiyon potansiyelinin depolarizasyonu esnasındaki Na^+ iyonlarının içe doğru akımının başlangıcından sorumludur. Bu yüzden bu kanallar Na^+ aksiyon potansiyellerinin üretiminden ve yayılmasından sorumludurlar. Voltaj bağımlı Ca^{2+} kanallarının çok yönlü tipleri hücre içine Ca^{2+} iyonlarının girişini kontrol ederler. Ca^{2+} akımı Ca^{2+} aksiyon potansiyellerinin üretiminin temelini teşkil ederler ve hücre içi Ca^{2+} birkaç Ca^{2+} bağımlı hücre içi işlemi tetikler. Bunlara presinaptik terminallerden neurotransmitterlerin salınması da dahildir. Voltaj hassas K^+ kanalları çok yönlü tipleri tek bir fonksiyona sahip değildirler. Genellikle bu kanallar dinlenme zar potansiyeline ve aksiyon potansiyelinin repolarizasyonuna katılırlar.

1.5.2. Ligand Kapılı Kanallar

Bu kanallar hücre dışı bir iyonun bağlanması sonucu olarak açılırlar (örneğin neurotransmitterler). Bunların genel karakteristikleri bağlanan iyonlar için alıcı bölgelerdir ve iyonik kanallar aynı protein parçasını kontrol ederler. Alıcı kanallar birkaç alt birimden oluşurlar. Bu alt birimler merkezi gözeneği şekillendirirler. Genel olarak neurotransmitterlerin alıcı bölgeleri iki özdeş alt birimin hücre dışı bölgesinde görünürler. Neurotransmitter bu alıcı bölgeye bağlandığı zaman alıcı kanal şekil değişikliğine uğrar ve geçici olarak gözeneği açar. Bu yüzden alıcı kanallar neurotransmitterlerin bağlanmalarına karşılık olarak iyonik geçirgenliğin hızlı bir artışı ile tetikleme yolu ile hızlı sinaptik iletimi sağlarlar. Aynı zamanda bu kanallar içsel moleküller için alıcı bölgelere sahip olabilirler. Bu moleküller bu kanalların aktivitelerini ayarlarlar [7].

Bu gurubun en iyi bilinen üyeleri neurotransmitterlere tepki olarak açılırlar: asetilkolin (nikotinic alıcılar), γ -aminobutirik asit ($GABA_A$ alıcıları) ve glutamate (NMDA ve non-NMDA alıcıları). Nikotinic alıcılar (nAChR) ve glutamate alıcı kanallar pozitif Na^+ , K^+ ve Ca^{2+} iyonlarına geçirgendir. Tersine $GABA_A$ alıcıları Cl^- iyonlarına geçirgendir.

Ca^{2+} kapılı kanallar K^+ , Cl^- veya pozitif iyon geçirgen kanallardır. Hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonundaki her hangi bir artış bu kanalların stoplazmik bölgesi üzerinde bulunan Ca^{2+} alıcı bölgelerine Ca^{2+} iyonlarının bağlanma olasılıklarını artırır, bu kanalların açılmasını ve iyonların zardan geçme işlemini sırayla tetikler. Bu kanalların bazıları voltaj kapılı kanallardır. Bunların genel rolü zar potansiyelindeki bir değişimde hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonunda ki artış ile uyum sağlamaktır.

Döngüsel nükleotit kapılı kanallar (CNG) pozitif iyon geçirgen kanallardır. CNG kanalları, bir ligand, cGMP veya cAMP bağlanması ile açılması gerçeğine karşı (voltaj ile değil) bu kanallar yapısal olarak voltaj kapılı kanallar ile benzerdirler. CNG kanallarının gözenekleri tek ve iki değerlikli pozitif iyonların her ikisine de geçirgendir. CNG kanalları ile voltaj kapılı kanallar arasındaki evrimsel ilişki, bazı voltaj kapılı kanallardaki cGMP bağlanma bölgelerinin varlığındandır. Işığa hassas CNG kanallarının ve koklama alıcı hücrelerinin rolü dış duyuusal uyarımı zar potansiyelindeki değişime dönüştürmektir.

1.5.3. Mekanik Uyarım ile Açılan Mekanik Kapılı Kanallar

Basıncın, germenin ve işitmenin uyum sağlamasının temeli teşkil eden duyuşsal alıcılar olan iyonik kanallar, bunlara karşılık gelen duyuşsal uyarımlar tarafından direk olarak açılırlar.

Mekanik kapılı iyon kanalları, mekanik uyarımı belirli duyuşsal hücrelerin zar potansiyelindeki değişime dönüştürürler. Gerilme ile aktif olan kanallar K^+ , Cl^- seçici veya seçici olmayan pozitif iyon kanalları buna örnek olarak verilebilir. Mekanik algılayıcı dönüştürücüler duyuşların büyük bir kısmını oluştururlar. Bunlar pozisyon algılayıcılar, dokunma, denge ve işitmeyi kapsar.

1.5.4. Eklem Kanallar veya Aralık Kanallar

Bu kanallar şimdiye kadar anlatılan kanalların tümünden farklıdır. Çünkü bu kanallar iki yan yana konmuş hücre zarından transmembran proteinleri ile yapılmışlardır. Hücre dışı alanın ekleme yeri çok dardır. Bu yapılar aralık eklemleri olarak isimlendirilir. Çünkü bunlar iki komşu hücrenin stoplazmalarını birleştirirler. Bu kanallar çok zayıf seçici kanallardır. Fakat bu kanallar pozitif iyonlara negatif iyonlardan daha geçirendirler. Bu kanallar aynı zamanda küçük moleküllerin çoğuna (moleküler ağırlığı 1200D'den az olanlara), ikincil mesajcılara cAMP geçirendirler, fakat protein ve nükleik asitlere geçiren değildirler. Eklem kanallar dinlenme zar potansiyelinde genelde açıktırlar. Bu kanalların açılıp kapanması eklem arası potansiyelleri (birleşmiş zarların iki iç yanı arasındaki voltaj farklılığı) veya hücre içi veya dışı faktörler veya ikincil mesajcılar ile ayarlanabilir. Bu yüzden hücre tipine bağlı olarak bu kanallar zar potansiyelinin bir fonksiyonu olarak, hücre içi pH, Ca^{2+} iyonlarının hücre içi konsantrasyonu ve döngüsel nükleotitlerin varlığı ile açılır veya kapanabilirler.

Eklem kanalların merkez sulu gözenekleri 15 nm uzunluğunda, sonda 2 nm genişliğinde, merkezde 1,5 nm genişliğindedir. Elektriksel sinapslarda aralık kanallarının yüksek yoğunluğu vardır [7]. Aralık kanallarının görevi birleşmiş hücreler arasındaki ikincil mesajcılarının transferi gibi elektriksel ve metabolik alışveriştir. Elektriksel bağlanma sinirler arasında aksiyon potansiyelinin hızlı yayılımına izin verir. Metabolik bağlama özellikle göz lensleri gibi kan damarı gelişmeyen hücreler için önemlidir. İkincil

mesajcılarının değişimi (döngüsel AMP, döngüsel GMP, inositol trifosfat, Ca^{2+} , v.s.) bağlantılı hücreler arasında bilginin transferine izin verir.

1.5.5. Nöronal Hücre Zarı Üzerinde Değişik Kanallar

Voltaj bağımlı Na^+ kanalları sodyum ve sodyum-kalsiyum aksiyon potansiyellerinin yayılmasının temelini oluşturur. Bunlar başlangıç segmentinde ve aksonun Ranvier düğümünde (myelinli akson durumunda) veya tüm akson boyunca (miyelinsiz akson durumunda) yüksek yoğunluk gösterirler. Aynı zamanda Na^+ kanalları hücre bedeninin zarında bulunurlar (Şekil 3). Fakat bu kanallar genellikle dalsal zarda yok veya çok az yoğunluktadırlar. Gerçekte dallar nadir olarak sodyum aksiyon potansiyelini üretir veya yayarlar.

Voltaj kapılı Ca^{2+} kanalları presinaptik terminallerde (akson terminal zarlarında), presinaptik dallarda veya somatik presinaptik bölgelerde (bu bölgeler neurotransmitter salınımı için Ca^{2+} içeri akışını sağlar) yüksek yoğunlukta yerleştirilmiştirler. Bu kanallar aynı zamanda dalsal veya somatik zarlarda olabilir. Buralarda kalsiyumun (dallarda) veya sodyum-kalsiyum (soma) aksiyon potansiyellerinin üretiminin ve yayılmasının temelini oluştururlar.

Neurotransmitter alıcılar, postsinaptik bölgelere (dalsal dikenlerin postsinaptik zarlarına), dallara, soma veya aksonlara (aksondan aksona sinaptik bağlantı durumunda) yerleşmiştirler. Bunlar sinaptik iletimin temelini oluştururlar. Presinaptik bölgelerde bulunurlar ve neurotransmitter salınımının kontrolünde önemli rol oynarlar.

Duyusal alıcılar yalnızca duyusal alıcı hücrelerinin zarları üzerinde bulunurlar. Bunlar burada duyusal sinyal dönüşümünün temelini oluştururlar.

1.5.6. Kanalların Pozitif ve Negatif İyonlara Geçirgenliği

Pozitif iyon kanallarından beklenildiği gibi, hücre içi ve hücre dışı girilecek yerler asidik aminoasitler tarafından negatif olarak yüklenmişlerdir. Bu da pozitif iyonların konsantrasyonlarını artırırken negatif iyonların konsantrasyonlarını azaltmasına neden olmaktadır.

1.5.7. Kanalların K^+ ve Na^+ İyonlarına Geçirgenliği

Seçici filtre o kadar dardır ki K^+ iyonu dehidratları (suyu alınmış) içeri girerler. Bir kezde sadece bir K^+ iyonu içeri girebilir. Dehidrasyonun enerji miktarını telafi etmek için karbonil oksijen atomları, iyonlar ile çok yakın ilişkiye girerler ve su yerine geçen madde gibi davranırlar. Bunlar K^+ hidratlama sularının yerini alırlar. Bu filtre Na^+ iyonlarını daha küçük çapları ile yerleştirmek için çok büyüktür. K^+ iyonları filtreye o kadar iyi uyar ki enejik maliyetleri ve kazançları dengededir. Kanallar K^+ iyonlarına Na^+ iyonlarından en az 100.000 kez daha fazla geçirgendirler [7].

1.5.7.1. K^+ İyonunun Hareketi

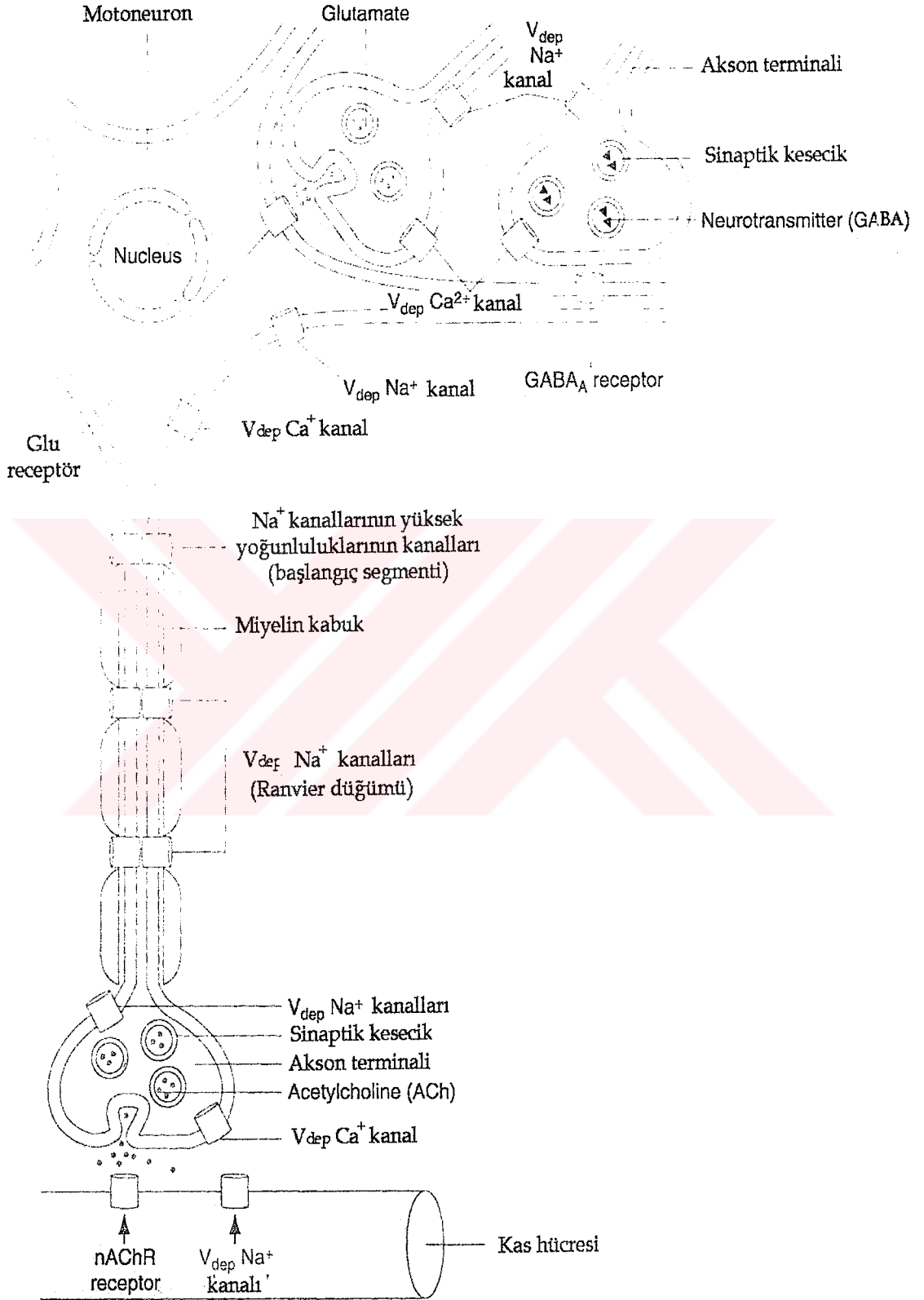
K^+ iyonları, seçici fitreden 0,75 nm uzaklıktaki giriş gözeneginin yanında ve seçici filtrenin çıkış noktasındaki bağlanma bölgelerine eş zamanlı olarak bağlanırlar. Komşu bölgelerde ki bağlanmalar seçici filtrenin içinden iyon akışı için itici kuvveti sağlayabilir: seçici filtrenin yakınındaki iki K^+ iyonu birbirini geri iter. Geri itme iyonlar ve proteinler arasındaki kuvvetli etkileşimin üstesinden gelir ve yüksek seçicili ortamda hızlı taşımaya izin verir. Bir saniyede yaklaşık 10^8 iyon difüzyon değerine neden olur.

1.5.7.2. İyonun Pasif Difüzyonunun Yönünün Belirlenmesi

Açık bir kanal içinden iyonların difüzyonunun yönünün belirlenmesi için iyon konsantrasyonunun ve zar potansiyelinin her ikisinin de bilinmesi gerekir. Bu iki kuvvetin bileşkesine “elektro kimyasal meyil” adı verilir. Belli bir iyon için elektro kimyasal meyilin ne olduğunu anlayabilmek için ilk önce konsantrasyon meyilinin ve zar potansiyelinin tanımlanması gerekir.

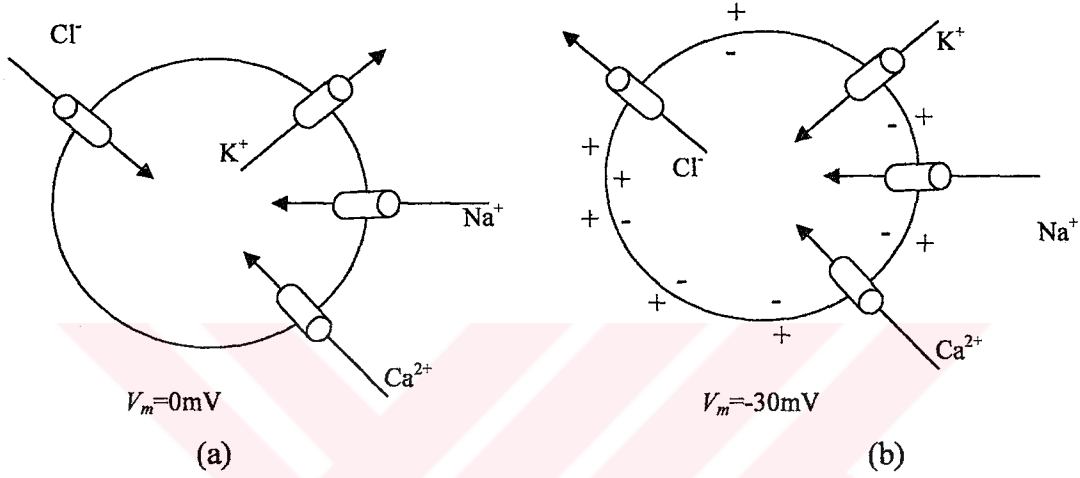
1.5.7.2.1. Konsantrasyon Meyili

Belli bir iyon için konsantrasyon meyili, iyonun hücre zarının iki yanı arasındaki konsantrasyon farkıdır. Konsantrasyon farkı açık kanallardan iyonların pasif difüzyonuna izin verir. Çünkü iyonlar konsantrasyonları fazla olan ortamlardan



Şekil 3. Sinir hücresinin plazma zarındaki kanallarının yerlerinin belirtilmesi [7].

konsantrasyonları az olan ortamlara hareket ederler. Burada zar potansiyelinin sıfır olduğu varsayılır. Zarın iki yüzü arasında potansiyel farkı olmadığından dolayı iyonlar kendi konsantrasyon meyillerine göre hareket ederler (Şekil 4-(a)). Eğer Na^+ , Ca^{2+} ve Cl^- iyonlarının hücre dışı konsantrasyonları kendi hücre içi konsantrasyonlarına göre daha yüksekse bu iyonlar pasif olarak dışardan hücre içine yayılacaktır. Buna zıt olarak K^+ hücre içinden hücre dışına yayılacaktır (K^+ geçirgen kanallar açık olduğu zaman).



Şekil 4. Pasif difüzyon

İyonları kendi konsantrasyon meyillerinden aşağı taşıyan bu kuvvet verilen iyon için sabittir. Çünkü bu sadece o iyonun konsantrasyon farkına bağlıdır. İyon konsantrasyonu sürekli olarak sabit bir değerde aktif taşıma ile kontrol edilir (pomplar ve taşıyıcılar). Buna rağmen bu her zaman doğru değildir: güçlü sinirsel faaliyet esnasında iyonların konsantrasyonu dış ortamın küçük hacminden dolayı değişebilir (özellikle K^+ konsantrasyonu). Aynı zamanda mikroskobik seviyede bu da doğru değildir: örneğin hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonu 100 ile 1000 arasında bir çarpan ile artabilir, fakat tüm sitosolda Ca^{2+} konsantrasyonu sabit kalır. Buna rağmen iyon konsantrasyonundaki bu artış bu iyon için konsantrasyon meyil yönünü değiştirmez. Çünkü konsantrasyon meyili kendisi tarafından tersine döndürülemez.

1.5.7.2.2. Potansiyel Meyil

Zar potansiyeline potansiyel meyil adı verilir. Bu potansiyel, iyonları bir yönde harekete zorlar: pozitif iyonlar zarın negatif kısmı tarafından ve negatif iyonlar zarın pozitif kısmı tarafından çekilirler. Eğer biz her iyon için herhangi bir konsantrasyon meyili olmadığını varsayarsak (her iyon hücre içi ve hücre dışında aynı konsantrasyona sahip), iyonlar sadece zar potansiyeline göre difüzyon yapacaklardır. $V_m = -30$ mV'luk zar potansiyelinde (Şekil 4-(b)) pozitif yüklenmiş olan iyonlar Na^+ , Ca^{2+} ve K^+ hücre dışı ortamdaki hücre içi ortama, zar potansiyeline bağlı olarak hareket edeceklerdir. Buna ters olarak negatif yüklenmiş iyonlar Cl^- hücre içinden hücre dışına doğru hareket edeceklerdir.

1.5.7.2.3. Elektro Kimyasal Meyil

Açık bir kanaldan iyon difüzyonunun genliği ve yönü, konsantrasyon meyili ve zar potansiyelinin her ikisi tarafından belirlenir. Çünkü konsantrasyon meyili her iyon için sabittir, difüzyonun yönü ve genliği zar potansiyeli ile değişir. Şekil 4'de -30 mV'luk zar potansiyelinde konsantrasyon meyili ve zar potansiyeli Na^+ ve Ca^{2+} iyonlarını aynı yönde hücre içine doğru sürer iken, K^+ ve Cl^- iyonlarını ters yönde sürerler. Bu iki kuvvetin sonucuna "elektro kimyasal meyil" adı verilir. Elektro kimyasal meyili belirlemek için denge potansiyelini ifade etmemiz gerekir.

1.6. Denge Potansiyeli, E_{ion}

Tüm sistemler dengeye doğru hareket ederler. Zar potansiyelinin öyle bir değeri vardır ki, bu değerinde konsantrasyon kuvveti bir yöndeki belli bir iyonu elektriksel kuvvet ile dengeleme eğilimindedir. Bu elektriksel kuvvet ise, aynı iyonu ters yönde hareket ettirme eğilimindedir. Bu elektriksel kuvvete iyonun "denge potansiyeli" (E_{ion}) adı verilir. Belli bir iyon için denge potansiyeli zar potansiyelidir. Zar potansiyelinde bu iyonun açık bir kanaldan net akışı sıfırdır.

$$V_m = E_{ion} \quad (2)$$

$$f_{net} = 0 \text{ mols}^{-1} \quad (3)$$

$$E_{ion} = \left(\frac{RT}{zF} \right) \ln \left(\frac{[iyon]_e}{[iyon]_i} \right) \quad (4)$$

$R=8,314 \text{ VCK}^{-1}\text{mol}^{-1}$: İdeal gaz sabitidir

$T=273,16+C^{\circ}$: K° cinsinden mutlak sıcaklık

$F=96500\text{Cmol}^{-1}$: Faraday sabiti

z : İyonun değeri

$[iyon]$: İyonun hücre dışı ve hücre içi ortamdaki konsantrasyonu.

Denklem (4)'de değerleri yerine koyarsak;

$$E_{ion} = \left(\frac{58}{z} \right) \log_{10} \left(\frac{[iyon]_e}{[iyon]_i} \right) \quad (5)$$

Hücre içi ve dışı iyon konsantrasyonlarından:

$$E_{Na} = \left(\frac{58}{1} \right) \log_{10} \left(\frac{140}{14} \right) = +58mV$$

$$E_K = \left(\frac{58}{1} \right) \log_{10} \left(\frac{3}{160} \right) = -84mV$$

$$E_{Ca} = \left(\frac{58}{2} \right) \log_{10} \left(\frac{1}{10^{-4}} \right) = +116mV$$

$$E_{Cl} = \left(\frac{58}{-1} \right) \log_{10} \left(\frac{150}{14} \right) = -58mV \quad (6)$$

Eğer bir zardeki kanallar açık ise, (örneğin K^+ iyonlarına geçirgen tüm kanallar) K^+ iyonlarının dışarı akışı, zarı $V_m=E_K=-84 \text{ mV}$ 'a kadar hiperpolarize edecektir. Bu potansiyelde K^+ iyonlarının akışı duracak ve zar potansiyeli eğer K^+ kanalları açık kalırsa sabit kalacaktır. Eğer sadece Na^+ kanalları açık olsa idi zar potansiyeli $V_m=+58 \text{ mV}$ 'a doğru kayacaktı ve bu potansiyeldeki net Na^+ iyonlarının akışı sıfır olacaktı. Bu diğer tüm iyonlar için de doğrudur: V_m değeri E_{ion} değerinden farklı olduğunda bu iyonlarda bir akış meydana gelir.

1.6.1. Elektro Kimyasal Meyilin Oluşumu

$V_m = E_{ion}$ olduğunda ($V_m - E_{ion} = 0$) belli bir iyon için difüzyon meydana gelmez. ($f_{net} = 0$). Buna ters olarak $V_m > E_{ion}$ 'dan farklı olduğu zaman açık bir kanal yolu ile bu iyon pasif difüzyon yapar. Bu farklılık ($V_m - E_{ion}$) "elektro kimyasal meyil" olarak isimlendirilir. Bu iyonu açık bir kanal içersinden harekete zorlayan kuvvettir.

1.6.2. Pasif Difüzyonun Meydana Getirdiği Akım

Açık bir kanal içersinden iyonların pasif difüzyonu, bir direncin içinden yüklerin hareketidir. Burada ki direnç kanal gözeneği içinden iyonların hareketinin zorluğunun bir ölçüsüdür. Bir direnç içersinden yüklerin hareketi, bir akımdır. Tek bir kanal içersindeki akıma "tek kanal akımı" veya "birimsel akım" adı verilir. f_{net} ve i_{ion} arasındaki ilişki:

$$i_{ion} = f_{net} zF \quad (7)$$

bağıntısı ile ifade edilir.

i_{ion} : i_{ion} 'un genliği amper (A) olarak ifade edilir, saniyedeki elektrik yüküdür (Cs^{-1}).

$F = 96500 Cmol^{-1}$: Faraday sabiti

Z : iyonun değerliği (sodyum ve potasyum için +1, klor için -1, kalsiyum için +2)

f_{net} : İyonun net akışıdır ($mols^{-1}$)

Genellikle akımlar ohm kanunu ile ifade edilirler: $U = R.I$ (I , R direnci içersinden geçen akım ve U direncin sonları arasındaki potansiyel farkıdır.) İyonlar tarafından taşınan akım (elektronlar ile bakır telden taşınanlar gibi değildir) i_{ion} olarak isimlendirilir. Bu akım kanal gözeneğinin içersinden geçer ve bu kanalın direnci r_{ion} olarak isimlendirilir. U iyonları belli bir yönde süren kuvvettir. Düşünülen iyon için elektro kimyasal meyildir ve sürücü kuvvet olarak isimlendirilir.

$$U = V_m - E_{ion} \quad (8)$$

1.6.3. Birimsel Akım (i_{ion})

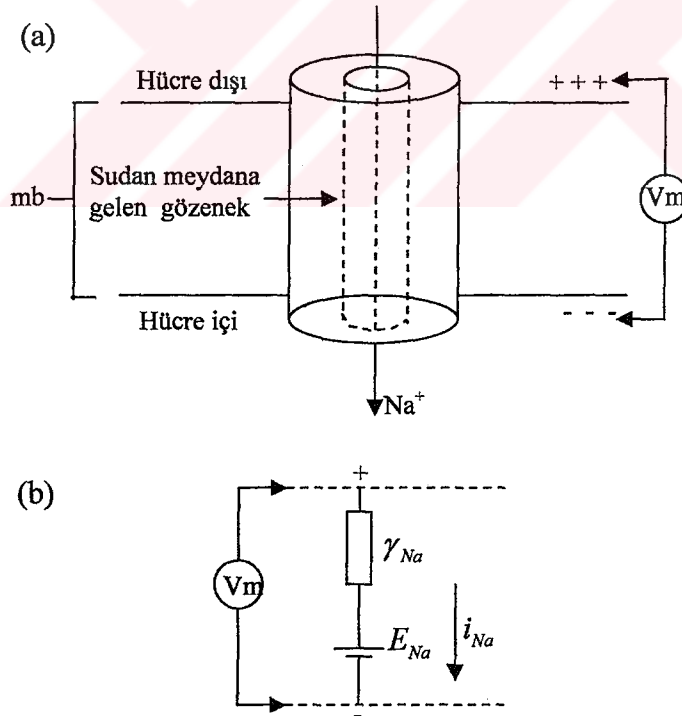
Ohm kanuna göre tek bir kanaldan geçen i_{ion} akımı aşağıdaki gibi elde edilir:

$$(V_m - E_{ion}) = r_{ion} \cdot i_{ion}$$

$$i_{ion} = \frac{1}{r_{ion}} (V_m - E_{ion}) = \gamma_{ion} (V_m - E_{ion}) \quad (9)$$

γ_{ion} ; direncin tersidir ve kanal iletkenliği veya birim iletkenlik olarak isimlendirilir.

Bu iyonların bir kanal gözenağı içersinden nasıl aktığının bir ölçüsüdür. Eğer pozitif iyonlar içeri doğru akıyorsa i_{ion} negatiftir, dışa doğru akıyorsa i_{ion} pozitif işaretlidir. Bu akım genellikle piko amper ($1 \text{ pA} = 10^{-12} \text{ A}$) mertebesindedir. Fizyolojik konsantrasyonlarda γ_{ion} kanal tipine bağlı olarak 10 ile 150 piko siemens (pS) arasında değişir



Şekil 5. Bir sodyum kanalının a) şematik ve b) elektriksel eşdeğeri

1.6.4. Toplam Akım, (I_{ion})

Fizyolojik olarak sinir zarında aynı anda aynı kanallardan çok sayıda açık olan vardır. Örnek olarak zarda sodyum kanalından birden çok sayıda açık olduğunu düşünelim. t anında zardan geçen birim sodyum akımı i_{Na} ise t anında zardan geçen toplam akım I_{Na} ,

$$I_{Na} = N_k \rho_o i_{Na} \quad (10)$$

olarak tanımlanır.

N_k : Zarda bulunan toplam sodyum kanalları sayısı

ρ_o : Sodyum kanallarının t anında açık olma olasılığı (bundan dolayı $N_k \rho_o$, t anında zardaki sodyum kanallarının sayısıdır)

i_{Na} : Birim sodyum akımıdır.

(10)'daki denklem

$$I_{ion} = N_k \rho_o i_{ion}$$

olarak genelleştirilir. Benzer şekilde belli bir iyon için zarın toplam iletkenliği ve akımı:

$$G_{ion} = N_k \rho_o \gamma_{ion}$$

$$i_{ion} = \gamma_{ion} (V_m - E_{ion})$$

$$I_{ion} = G_{ion} (V_m - E_{ion}) \quad (11)$$

bağıntıları ile ifade edilir.

1.6.5. İyonik Akımların Rolü

İyonik akımlar zar potansiyelini değiştirirler. Bu akımların her biri yük taşıyıcılarına bağlı olarak zarı depolarize veya repolarize veya hiperpolarize yaparlar. Bu değişimler sinirsel haberleşmenin temelleridir.

İyonik akımlar belli bir iyonun hücre içi ortamdaki konsantrasyonunu artırır. Örneğin kalsiyum akımı her zaman içe doğrudur. Kalsiyum iyonlarının hücre içi konsantrasyonu,

yerel ve geçici olarak artar. Bunun sonucu olarak kalsiyum bağımlı olayların tetiklenmesine katkıda bulunur. Örneğin salgı işlemi ve kasılma.

1.7. Na⁺, K⁺, Ca²⁺ ve Cl⁻ İyonlarının Aktif Taşınması

Na⁺, K⁺, Ca²⁺ ve Cl⁻ iyonları bir sinirin yaşamı boyunca pasif difüzyona karşılık sürekli olarak ters yönde iyonların taşınması ile düzenlenmezse, bu iyonların pasif zar içersinden hareketleri hücre içi ve hücre dışı kompartmanlarda konsantrasyon değişikliğine neden olacaktır. Bu tip taşıma işlemi aktif taşıma olarak isimlendirilir. Çünkü bu tür taşıma işleminde transfer edilen iyonların elektro kimyasal meyiline karşı çıkmak için enerjiye ihtiyaç vardır. İyonlar zardan pompa veya taşıyıcı olarak bilinen özel proteinler içersinden geçerler. Pompalar enerjiyi ATP'nin hidrolizinden elde ederler. Taşıyıcılar ise bir iyonun meyil enerjisini kullanır. Örneğin sodyum sürücü kuvveti.

1.7.1. Na/K-ATPase Pompası

Na/K-ATPase pompası, zar boyunca sodyum ve potasyum iyonlarının dağılımını korurlar. Sodyum ve potasyum iyonları zardan farklı sodyum ve potasyum geçirgen kanalları içersinden geçerler (voltaj hassas sodyum ve potasyum kanalları, ilave olarak alıcı kanallar). Bu pompalar sürekli olarak saniyede 100 iyonluk bir ritim ile çalışırlar (karşılaştırıldığında bir kanal için saniyede 10⁶-10⁸ iyon). Bu pompa üç sodyum iyonunu hücre dışına aktif olarak taşıırken, buna karşılık bir potasyum iyonunu hücre içine taşır. ATP hidrolizinin enerjisine şekilsel değişiklik için ihtiyaç vardır. Bu değişiklik ile pompa eğilimini iyon transfer edici olarak değiştirir. Örneğin sodyum bağlanma yerleri; sitoplazmadan erişilebildiği zaman, protein hücre içi sodyum iyonları için yüksek bir eğilim ile (K_A=1 mM) bir değişim içindedir. Buna ters olarak üç sodyum iyonu hücre dışına transfer edildiğinde protein sodyum iyonları için düşük bir eğilim ile şekil değiştirme içindedir (üç sodyum iyonu hücre dışı ortama yayabilmek için). Bu şekilsel değişiklik enerjiye ihtiyaç duyar. Na/K-ATPase 1000 tane amino asit ihtiva eden katalitik α alt birimine sahiptir. Bu ATP hidrolizi için katalitik bölgeye sahiptir. Bu on tane hipotetik transmembran bölgesi gösterir.

Sodyum ve potasyum iyonlarının sabit olan eşit olmayan dağılımı bir hücre için enerjinin depolanmasını meydana getirir. Sinir hücresi bu enerjiyi elektrik sinyali (aksiyon potansiyeli, sinaptik potansiyeller) üretmek için kullanır (diğer moleküllerin aktif taşıma gibi).

1.7.2. Ca-ATPase Pompası

Ca-ATPase pompasının görevi, Ca^{+2} iyonlarının aktif taşıma ile dışarı çıkarılması ile hücre içi Ca^{2+} iyonlarının konsantrasyonunu çok düşük seviyede tutmaktır. Aslında hücre içine Ca^{2+} iyonu akışına rağmen hücre içi kalsiyum konsantrasyonu hücre dışındakinden 10000 kez daha küçüktür. Hücre içi kalsiyum iyon konsantrasyonunu düşük tutmak çok önemlidir. Çünkü kalsiyum iyonları birkaç hücre içi reaksiyonu kontrol eder ve yüksek konsantrasyonlarda zehirlidirler. Ca-ATPase'lar hücre zarında ve retikulum zarında bulunurlar. Hücre zarındaki sitoplazmadan kalsiyumu çıkarır, retikulum zarındaki kalsiyumu retikulum içersinden ayırır.

1.7.3. Taşıyıcılar

Taşıyıcılar Na^{+} ve H^{+} iyonlarını aynı yönde taşıdıkları zaman (kendi meyil yönleri doğrultusunda), bu işlem "symport" olarak adlandırılır. Eğer hareket ters yönde meydana gelirse işleme "antiport" adı verilir.

1.7.3.1. Na-Ca Taşıyıcılar

Bu taşıyıcı Na^{+} meyil enerjisini kullanarak aktif olarak Ca^{2+} iyonlarını dış çevreye doğru taşır. Bunlar sinirsel hücre zarına yerleşmişler ve Ca-ATPase ile birlikte çalışması ile işlem yaparlar. Düz sarkoplazmik retikulumun transfer mekanizması ile hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun çok düşük seviyede kalmasını sağlarlar.

1.7.3.2. Neurotransmitter Taşıyıcılar

Sinaptik ayrıklarda görünen çoğu transmitterin inaktivasyonu hızlı presinaptik elementlerin ve astrocytic glial hücrelerin içersine tekrar çekilmesi ile yerine getirilir. Bu özel neurotransmitter taşıyıcılar, transmembran proteinleri ile yapılıdır. Aktif taşımanın bu tipi ile belirli neurotransmitter habercileri doldurulur. Sitoplazmada neurotransmitterlar, H^+ konsantrasyon gradyanının sürmesi ile farklı taşıma sistemleri sinaptik kesecikler içersine toplanırlar.

1.8. Nernst Denklemi

$V_m = E_{ion}$ olduğu zaman belli bir iyon kendi konsantrasyon meyiline göre bir yönde eşit difüzyon eğilimine sahiptir. Bu iyonun net akışı sıfırdır. Bundan dolayı iyonların taşıdığı akım sıfırdır. $V_m = E_{ion}$, osmotik işin (W_o) elektriksel işe (W_e) eşit olduğu anlamına gelir. Elektriksel iş bir iyonun bir molünün E_{ion} potansiyel farklılığı karşısında hareket etmesi gereklidir:

$$W_e = zFE_{ion} \quad (12)$$

z: Transfer edilen iyonun değerliğidir

F: Faraday sabitidir. $F = Ne = 96500 \text{ Cmol}^{-1}$ ($N = 6,022 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$ avagadro sayısı, $e = 1,602 \cdot 10^{-19} \text{ C}$)

Osmotik işten piston benzetmesi ile mekanik iş hesaplanırsa, pistonu hareket ettiren mekanik iş W 'dir. Bu; pistonun yer değiştirme uzaklığının kuvvet zamanlarından hesaplanır (δl). Harcanılan kuvvet gazın basıncı p_g 'nin pistonun yüzey alanı S ile çarpılmasına eşittir. Bundan dolayı pistonun yer değiştirmesinden yapılan iş (δW), $pS\delta l$ 'ye eşittir. Buradan bir gazın V_1 hacminden V_2 hacmine sıkıştırılması ile yapılan iş:

$$W = \int_{v_2}^{v_1} p_g dv \quad (13)$$

ile ifade edilir. Gaz kanununda $p_g v = RT$ (buradan $p_g = RT/v$), R ideal gaz sabitidir ($R=8,314 \text{ VCK}^{-1} \text{ mol}^{-1}$). T mutlak sıcaklıktır. Üstteki denklem değiştirilirse:

$$W = RT \int_{v_2}^{v_1} \frac{1}{v} dv = RT(\ln v_1 - \ln v_2)$$

$$W = RT \ln \left(\frac{v_1}{v_2} \right) \quad (14)$$

Benzer işlem ozmotik iş için yapılırsa:

$$W_o = RT \ln \left(\frac{[ion]_d}{[ion]_i} \right) \quad (15)$$

biçiminde bağıntı elde edilir. $W_o = -W_e$ 'den , ayrıca (12) denkleminde ve Nernst denkleminde:

$$RT \ln \left(\frac{[ion]_d}{[ion]_i} \right) = zFE_{ion}$$

$$E_{ion} = \left(\frac{RT}{zF} \right) \ln \left(\frac{[ion]_d}{[ion]_i} \right) \quad (\text{Nernst denklemi}) \quad (16)$$

bağıntıları elde edilir. 20°C 'de, RT/F yaklaşık 25 mV'dur ve logaritmayı 10 tabanına göre çevirmek için 2.3 ile çarparsak:

$$E_{ion} = \left(\frac{58}{z} \right) \log_{10} \left(\frac{[ion]_d}{[ion]_i} \right) \quad (17)$$

olacaktır.

1.9. Dinlenmedeki Uyarılabilir Hücrelerin Temel Özellikleri

Ölçüm için iyi bir uç yapılmış cam pipet uygun bir kuvvetlendirici yardımı ile kayıt sistemine bağlantı yapılır. Bu pipet yaşayan sinir hücresinin zarının içinden sitoplazmasına erişebilmek için kullanılmıştır. Stoplazma ve hücre dışı kompartmant arasında potansiyel farklılığı kaydedilir (Şekil 6-(a)). Aslında hücre içindeki elektrot dışı göre negatif potansiyel gösterir (tipik olarak -60 ile -80 mV arasındadır). Bu iç potansiyel sıfır referans potansiyel olarak alınır. Elektiriksel aktivitenin yokluğunda bu negatif potansiyel sabit kalır. Bu yüzden dinlenme zar potansiyeli (V_{rest}) olarak isimlendirilir. Çünkü sinir hücreleri zar potansiyelindeki hızlı (ms) veya yavaş (s) değişiklikler yolu ile haberleşirler.

1.9.1. Dinlenme Zar Potansiyelinin Belirlenmesi

Temel olarak zarlar iyonları geçirmek için aşağıdaki işlemleri kullanabilirler:

Pasif hareket: Eğer zar özel bir iyonik türler için geçirgen gözenekler içeriyorsa bu gibi iyonlar iki fiziksel nedenden dolayı hareket edecektir. Şöyle ki kendi konsantrasyon gradyanlarından aşağı doğru ve zar elektrik alanlarına göre aşağıya doğrudur. Her iki işlem transmembran elektrokimyasal gradient tarafından tayin edilir (bunlar konsantrasyon ve potansiyele bağlıdır). İyonik akımların miktarı ve elektrokimyasal meyil, özel bir iyon için hareketin yönüne karar verir. Bu iyonların geçirgen gözenekler içinden yolculuğu ile üretilen iyonik akım miktarı, sadece bu meyile değil aynı zamanda gözenegin iletkenliğine de bağlıdır.

Kolaylaştırılmış difüzyon: Bu işlem, hücre zarında yer alan taşıyıcı moleküllerin iyonlarının hiçbir harici enerji harcamadan yer değiştirmesi ile oluşur.

Aktif difüzyon: Bu taşıma yöntemi seçici taşıyıcı moleküllerinin artı enerji harcamasına ihtiyaç vardır (örneğin ATP hipotezinden elde edilir veya Na^+ elektrokimyasal meyilinden aşağı doğru hareketinden elde edilir). Bu yöntem ile iyonlar elektrokimyasal meyillerinin tersi yönünde transfer edilebilirler. Genellikle iki (veya daha çok) iyon türü tek bir taşıyıcı molekül ile bağlantı kurarlar. Eğer net bir şarj transfer yoksa işlemin elektro nötr olduğu söylenir.

Yukarıda anlatılan üç mekanizmadan pasif difüzyon sinir hücresinin zar potansiyelinin kontrolü için en önemli işlemdir. İyonik kanalların özel gözenekleri yolu ile zar geçirgenliği aşağıdaki üç özelliğe bağlıdır:

1. Tek kanalların iletkenliğine
2. Kanal açılması olasılığına
3. Sinir zarındaki kanalların yoğunluğuna

Eğer kanallar açık ise, özel iyon türlerinin hareketi elektro kimyasal meyile bağlı olacaktır. Buna rağmen kapıları açan mekanizma en önemli noktadır. Ligant kapılı kanallarda sinyal kimyasal bir maddedir ve kanalların özel alıcı bölgeleri ile birbirini etkiler. Voltaj kapılı kanallarda zar potansiyelindeki hızlı bir değişme ile kapılar açılır. Ek olarak bazı kanallar sürekli olarak açık gözükürler ve bu yüzden V_{rest} 'in gerçek değerine karar verirken bu kanallar önemlidir.

Sinir hücresinin sitoplazmasında K^+ iyonları bol miktarda bulunur iken (yaklaşık 140 mM), Na^+ iyonları çok az miktarda bulunur (yaklaşık 7 mM). Cl^- 'un iç konsantrasyonu (7 mM yakınlarında bu değer düşünülen hücreye bağlı olarak değişir) düşüktür. Hücre içi bağımsız Ca^{2+} 0,1 μ m civarındadır. Aynı zamanda hücre içi negatif iyonlar bakımından zengindir (örneğin; proteinler, fosfatlar). Bunlar büyük moleküler ağırlığa sahiptirler ve zar kanalları içinden geçemezler. Hücre zarı elektriksel olarak iletken araçları birbirinden izole ediciye eşitlenebilir (hücre içi ve hücre dışı elektrolitleri). Bu yüzden hücre zarı dielektrik kapasite olarak çok önemli bir rol oynar ve kapasitif değer olarak ortalama 1 μ Fcm⁻² değeri atanabilir.

Hücre dışında negatif iyon konsantrasyonu çok düşüktür. Bu büyük orandaki iyonların dağılımındaki simetrik olmayışı dinamik durumu ifade eder. Bu da hücreden hücreye sinyal yollamayı mümkün kılar.

1.9.2. Çift Katlı Lipid Tabakasından Difüzyon

Deneysel araştırmalarda, hücrelerin lipidlerini proteinlerden ayırarak, hiçbir taşıyıcı protein içermeyen, yapay çift katlı lipidden ibaret zarlar oluşturmak mümkün olmuştur. Böyle bir yapay zar kullanarak çift katlı lipid tabakasının taşıma özellikleri saptanabilir.

Çift katlı lipid tabakasındaki maddelerin hareket hızlarını, lipide eriyebilme yetenekleri saptar. Örneğin oksijen, nitrojen ve alkolün lipideki erime oranı çok yüksektir. Bütün bu maddeler hücre zarından sudaki eriyikleri olduğu gibi difüzyona uğrarlar. Böylece bu maddelerin zarın difüzyon hızları lipideki erime oranları ile doğru orantılıdır. Özellikle çok büyük miktarda oksijen böyle taşınabilir. Bu nedenle oksijen hücre içine, hemen hemen hücre zarı hiç yokmuş gibi iletilir.

1.9.3. Su ve Diğer Lipidlerde Erimeyen Moleküllerin Taşınması

Su, zar lipidlerinde hemen hemen hiç erimediği halde, zardan, büyük ölçüde çift katlı lipid tabakasından direkt geçerek ve daha çok da protein kanalları aracılığı ile hücre zarını aşar. Su moleküllerinin hücre zarından geçiş hızları şaşırtıcıdır. Örneğin alyuvar zarından her saniye her iki yönde de difüzyona uğrayan suyun toplam hacmi, alyuvar hacminin yaklaşık yüz katıdır.

Suyun çift katlı lipid tabakasından bu aşırı difüzyonunun nedeni henüz tam bilinmemektedir. Ancak su molekülleri o kadar küçük ve kinetik enerjileri o kadar büyüktür ki zarın lipid bölümünü, lipidlerin hidrofobik karakterleri ile onları durdurmasına fırsat vermeden kurşun gibi geçerler. Lipidlerde erimeyen öteki moleküller de eğer yeteri kadar küçükseler su molekülleri gibi çift katlı lipid tabakasından geçebilirler. Bununla beraber, moleküller büyüdükçe geçiş hızları birden düşer. Örneğin üre moleküllerinin çapı suyunkinden ancak yüzde yirmi oranında büyüktür. Buna karşı hücre zarından geçişleri suyunkinden bin kat azdır. Bununla beraber, su geçişinin şaşırtıcı hızı göz önünde tutulursa, bu geçiş bile hücre zarından ürenin hızlı taşınmasına yeterlidir. Çapı su molekülünün üç katından biraz küçük olan glikoz molekülü, çift katlı lipid tabakasından suya göre yüz bin kat daha az bir hız ile geçer. Bu olay lipide erimeyen moleküllerin çift katlı lipid tabakasından ancak çok küçük oldukları takdirde geçebileceklerini gösterir [7].

1.9.4. Protein Kanallarından Difüzyon ve Bu Kanalların Kapıları

Protein kanallarının, protein molekülleri içindeki su dolu yollardan ibaret olduğu kabul edilmektedir. Maddeler bu kanallar içinden, zarın bir tarafından diğer tarafına direkt olarak difüzyona uğrayabilir. Bununla beraber protein kanallarının iki önemli belirgin karakteristiği vardır. Bunların birincisi belirli maddelere karşı seçici bir geçirgenlik göstermeleri, ikincisi kanalların bir çoğu kapılar ile açılıp kapanmalarıdır.

1.9.5. Çeşitli Protein Kanallarının Seçici Geçirgenlikleri

Protein kanallarının hepsi değilse de çoğu bir yada daha çok sayıdaki özel iyon yada molekülün taşınmasına yüksek düzeyde seçicilik gösterirler. Bu olay kanalların çapı, şekil

ve yüzeysel elektrik yükleri gibi kendi karakteristiklerinden kaynaklanır. Örneğin protein kanallarının en önemlilerinden biri olan sodyum kanallarının çapı ancak 0,3x0,5 nm kadardır. Fakat bundan da önemli olan kanalların iç yüzeyleri kuvvetli negatif yüklüdür. Bu kuvvetli negatif yükler sodyum iyonlarını fizyolojik önem taşıyan diğer iyonlara göre daha kuvvetli olarak kanallara doğru çekerler. Çünkü sodyum için çekme oranı iyon çapına göre, ötekilerden çok daha büyüktür. Kanal içine giren sodyum iyonu, difüzyon yasalarına göre her iki yönde de difüzyona uğrar. Sodyum kanalları böylece sodyum iyonlarının geçişi için özgün bir seçicilik gösterir.

Diğer bir protein kanal potasyum taşınması için seçici nitelik taşır. Bu kanallar 0,3x0,3 nm çapları ile sodyum kanallarından hafif küçüktür. Fakat negatif yük taşımazlar. Bu nedenle iyonları kanallara çeken kuvvetleri o kadar büyük değildir. Diğer yandan, potasyum iyonlarının hidrat şekilleri sodyum iyonlarından oldukça küçüktür. Çünkü sodyum iyonlarında, potasyum iyonlarına göre bir yörüngedeki tüm elektron seti eksiktir. Bu olay sodyum çekirdeğinin potasyuma göre çok daha fazla su molekülünü çekebilmesini sağlar. Sodyum iyonları iletilirken, daha küçük hidrat potasyum iyonları bu kanallardan kolayca geçer. Böylece, belirli bir iyon için seçici geçirgenlik bir kere daha sağlanmış olur.

1.9.5.1. Dinlenme Durumundaki K^+ Kanalları

Dinlenme durumunda açık olan çoğu kanal K^+ kanallarıdır. Bernstein'in orijinal teorisine göre dinlenme şartları altında hücre zarının Na^+ , Cl^- ve Ca^{2+} iyonlarına geçirgenliği minimum iken, K^+ iyonuna geçirgenliği oldukça yüksektir. Bu durumlar deneysel olarak, iyonik akışların radyoaktif iyonlar veya elektro fizyolojik testler ile doğrulanabilir. Bu yüzden K^+ iyonları kendi konsantrasyon meyilini takip ederek dışa hareket edecektir. Negatiflik daha fazla K^+ iyonlarının dışa doğru hareketine karşı çıkacaktır. Bu olay K^+ için konsantrasyon meyili sürmeyi iptal ettiği zaman bir denge potansiyeline erişinceye kadar devam eder. Başka bir deyişle bir denge potansiyelin (E_{rev}) elde edilir. Bundan dolayı E_{rev} karşılık gelen zar potansiyelinde K^+ hücre içi ve dışına hareket etmeyi sürdürdüğü halde zarın konsantrasyonundan geçen net bir K^+ konsantrasyonu değişikliği yoktur.

Nerst denkleminde verilen E_{rev} , K^+ ile ilişkili olarak Bernstein'in denkleminde göre uyarılabilir hücreler için:

$$E_{rev} = \frac{RT}{zF} \ln \left(\frac{[K^+]_e}{[K^+]_i} \right) \quad (18)$$

olarak ifade edilir. Buradaki R gaz sabitidir, T mutlak sıcaklıktır, z iyonun değerliğidir, F faraday sayısıdır. $[K^+]_o$ ve $[K^+]_i$ hücre dışı ve içi K^+ iyon konsantrasyonudur.

$20C^{\circ}$ de $\frac{RT}{zF} = 25 \text{ mV}$ 'dur. Bu değer on tabanında doğal logaritmaya dönüştürebilmek için 2.3 ile çarpılabilir. Sonuç olarakta 58 mV ($37 C^{\circ}$ de bu değer 61 mV dur) çıkar. K^+ konsantrasyon değerleri için $E_{rev} = -97 \text{ mV}$ dur. Bu değerde zar potansiyelinde net bir değişim yoktur. Bu K^+ potansiyelinin tanımı pasif iyon hareketinin fiziksel teorisini temel alır. Buna rağmen transmembran akışı iyonların aktif taşınmasında içerir.

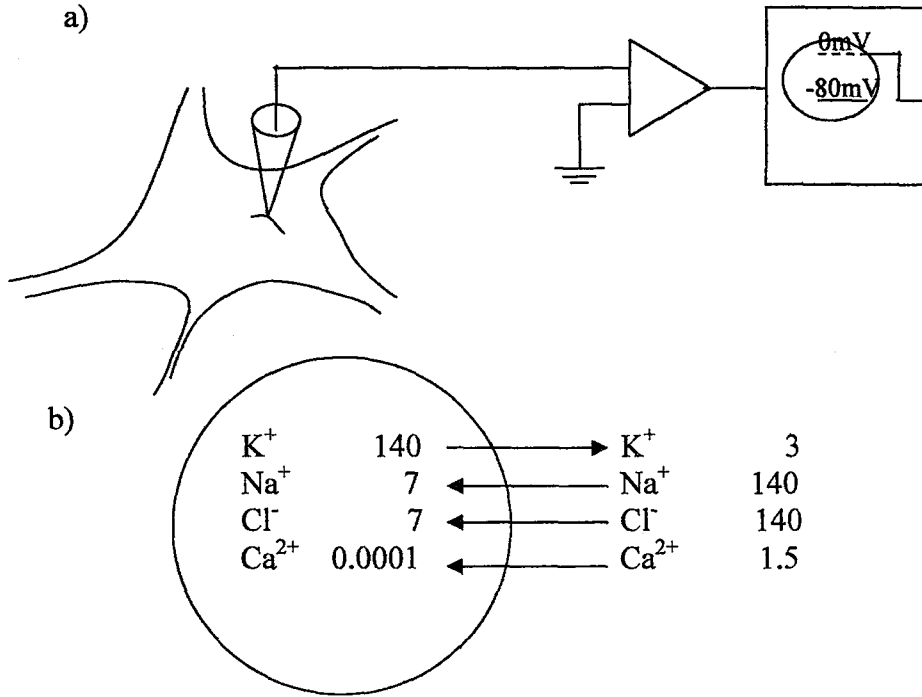
Hücre içi ve hücre dışı kompartmanlar arasındaki Cl^- iyonları asimetric olarak dağılmışlardır. Cl^- iyonları için Nerst potansiyeli $E_{rev} = -75 \text{ mV}$ dur. Buradan:

$$E_{rev} = 58 \log \left(\frac{[Cl^-]_e}{[Cl^-]_i} \right) \quad (19)$$

olacaktır ve z 'nin negatif değerinden dolayı) E_{rev} ,

$$E_{rev} = 58 \log \left(\frac{[Cl^-]_i}{[Cl^-]_e} \right) \quad (20)$$

şeklinde değişir. Nerst denklemi Na^+ 'a uygulanınca $E_{rev} = +75 \text{ mV}$ çıkar. Özellikle Na^+ ve Ca^{2+} için meyiller, taşıyıcılar ve hücre içi inzivaya çekilmeyi temel alan kompleks mekanizmalar tarafından düzenlenir. Şekil 6-(b) dinlenme potansiyelinde hücre zarı boyunca iyon dağılımını göstermektedir. Tablo 1 bu değerleri özetliyor.



Şekil 6. Dinlenme zar potansiyeli ve iyon konsantrasyonları

- a) -80 mV luk dinlenme potansiyelinde bir sinir hücresine mikro elektrod yerleştirilmesinin şematik gösterimi
 b) Hücre içi ve hücre dışı iyon konsantrasyonları ile idealleştirilmiş sinir hücresi

Tablo 1. Hücre içi ve hücre dışı ortamdaki iyon konsantrasyon örnekleri ve her bir iyon için Nerst potansiyelleri

İyon	Hücre içi konsantrasyon (mM)	Hücre dışı konsantrasyon (mM)	Nerst reversal potansiyel
K^+	140	3	-97
Na^+	7	140	+75
Cl^-	7	140	-75
Ca^{2+}	0.0001	1.5	+129

1.9.6. Merkezi Sinirlerde K^+ , Cl^- ve Na^+ İyonlarının Hareketi

Kas liflerine benzemeksizin, merkez sinirlerin V_{rest} değeri K^+ için tahmin edilen E_{rev} kadar negatif değildir ve K^+ ve Cl^- için Donan dengesi ile uygun bir şekilde hesaplanamaz. Ayrıca K^+ 'a uygulanan Nerst denkleminin araştırılması şunu gösterir: konsantrasyon

oranındaki on katlık değişme sinirin zar potansiyelini 58 mV değiştirmelidir. Hücre dışı K^+ konsantrasyonunun hücre zarı karşısındaki yarı logaritmik çizimi 58 mV'a karşılık K^+ 'da 10 katlık değişime sahiptir. Bu durum nöronlarda nadir olarak karşı karşıya gelir. Fakat glial hücreler için daha yaygın olduğu görülür. Sinirlerde bu çizimin nonlinerliği görülür (Özellikle hücre dışı K^+ 'un düşük seviyelerinde).

Bu gözlemler sinirsel V_{rest} 'in değerini belirlemede K^+ 'un çok önemli olduğunu ispatlar. Fakat diğer iyonik mekanizmalar da önemli rol oynamak zorundadır. Çünkü Na^+ 'un hücre içi konsantrasyonu ihmal edilmemelidir. Bu iyonik türler sitoplazma içinde birikebilir. Çünkü bu oldukça pozitif E_{rev} (+75 mV) veya negatif V_{rest} aşırı derecede Na^+ girişi yönünde bir elektro kimyasal meyil meydana getirir. Cl^- 'un simetrik olmayan dağılımı V_{rest} 'in bulunmasında mümkün bir rol oynadığını gösterir. Değişik iyon türlerini hesaba katarak Goldman-Hodgkin-Katz'ın hazırladığı olduğu denklem aşağıdaki gibidir:

$$V_{rest} = 58 \log \left(\frac{P_K [K^+]_o + P_{Na} [Na^+]_o + P_{Cl} [Cl^-]_i}{P_K [K^+]_i + P_{Na} [Na^+]_i + P_{Cl} [Cl^-]_o} \right) \quad (21)$$

P her bir iyon türü için geçirgenlik katsayısıdır.

Eğer Cl^- ve Na^+ 'un dinlenme geçirgenliği çok düşükse GHK denklemi K^+ için Nerst denklemine oldukça benzer. GHK denklemini sinir hücrelerine uygulayabilmek için aşağıdaki varsayımlar yapılmalıdır:

- Zar üstünden karşı tarafa olan voltaj meyili değişmezdir. Yani voltaj zar içinde lineer olarak değişir. Bu varsayım GHK denkleminin sabit alan denklemi olarak isimlendirilmesine neden olur.
- Zardan karşı tarafa olan bir uçtan diğer uca net akım akışı sıfırdır. Çünkü tek iyonik türler tarafından üretilen akımlar dengededir.
- Çünkü iyonik akış veya kanal yoğunluğunda zamana bağlı değişim olmadığından dolayı zar durgun bir durumdadır (steady state). Bu bir sinir hücresi aksiyon potansiyelini ateşlediği zaman, hızla değişen zar potansiyelinin durgun olamayan durum şartlarına (non-steady state) uygulanabilir olmayışı açıktır.
- Aktif transfer mekanizmasının tüm rollerine önem verilmez. Buna rağmen değişik iyon türlerinin bu transferi için deliller vardır.

- Bu iyonik türler tek değerlikli negatif veya pozitif iyonlardır. Bu iyonlar kendi aralarında veya su molekülleri ile birbirlerini etkilemezler. Eğer Ca^{2+} gibi iki değerlikli pozitif iyonların ölçülebilir geçirgenliği var ise bu geçerli değildir. Ek olarak aynı kanal içindeki iyonların kendi aralarında birbirlerini etkileyebilecekleri gösterilmiştir.
- Zar yüzeyi yüklerinin rolüne önem verilmez. Bu önemli bir sınırlamadır. Çünkü hücre zarı kendi iç ve dış yüzeyinde negatif yükler içerir. Bu yükler tarafından üretilen elektrik alanı iyonik kanalların kinetik özelliklerini etkileyebilir (anahtarlama, inaktivasyon ve aktivasyon). Ca^{2+} ve Mg^{2+} gibi artı iki değerlikli iyonların eklenmesi bu yüklerin gösterimine yol açar ve netice olarak kanal özelliklerini değiştirir.
- Her bir iyonik türün akışkanlığı (D) ve onun kalınlık zarı içindeki yayılım katsayısı (δ) sabittir.
- İyonlar zarda belirli yerlere bağlanmazlar. İyonların konsantrasyonları (C) lineer bir ayırma katsayısı $\beta' = \frac{C_{membran}}{C_{çözelti}}$ ile ifade edilebilir. Buna rağmen iyonların yerlere bağlanabildiğine ve kanal kinetiklerine etki yaptığına dair deliller vardır.
- İyonik aktiviteler (a) kendi konsantrasyonları ile yer değiştirebilirler [7].

Özet olarak GHK denklemine göre, hücre zar potansiyeli iyonların içinden hareket ettiği üç boyutlu uzay olarak düşünülür. Halbuki gerçekte zar farklı iyonlar için farklı dar gözenekler içerir.

1.10. GHK Denklemi

Bu varsayımların bir kaçı sinir hücreleri için uygulanamaz olduğu görüldüğü halde, GHK modeli uyarılabilir zarın davranışını tarif etmek için faydalı bir vasıta. Bu denklemin türetimleri uyarılabilir hücrelerin temel neuro fizyolojik özellikleri için önemli imalara sahiptir. Başlangıç noktası Nernst-Plank yayılım denklemdir. Bu denklem verilen iyonun konsantrasyon meyili ve elektro kimyasal üzerinde zardan karşıdan karşıya iyonik akışın bağımlılığını tanımlar. Bu aşağıdaki gibi gösterilir:

$$j = uc \left[RT \frac{d(\ln a)}{dx} + zF \frac{dV}{dx} \right] \quad (22)$$

j : Verilen iyon türü için net iyonik akıştır.

u : Zar içinden iyonun mutlak akışkanlığıdır (cms^{-1} /birim kuvvet).

c : Zardaki bir x noktasında ki iyon konsantrasyonudur.

R : Gaz sabitidir.

T : Mutlak sıcaklıktır.

A : İyonik aktivitedir (kuvvet, tesir).

$\frac{dV}{dx}$: Potansiyel meyildir.

Bir iyonik tür için GHK denkleminin geçirgenlik katsayısı $p = \frac{\beta \cdot D}{\delta}$ ile hesaplanabilir. Bu terimler bir önceki bölümde açıklanmıştır. Eğer sadece bir iyon sinir hücresi zarından geçerse, Nernst-Planck akış denklemi aşağıdaki gibi yeniden yazılabilir:

$$j = \frac{pzFV}{RT} \left[\frac{C_o - C_i e^{\frac{zFV}{RT}}}{1 - e^{\frac{zFV}{RT}}} \right] \quad (23)$$

C_o : hücre dışındaki iyon konsantrasyonu

C_i : hücre içindeki iyon konsantrasyonu

Zar bir iyondan daha fazlasına geçirgendir. Bundan dolayı denklemler düşünülen her bir iyon için benzer denklemlerin toplamı ile tanımlanır. Bir iyonun geçirgenlik katsayısını (p) hesaplaya bilmek için radyoaktif izleme denklemlerini kullanmak mümkündür. Yüksek zamansal çözümün alternatif bir yaklaşımı elektrofizyolojik teknikleri kullanmaktır [7]. Bu teknikler iyon hareketinin zar içinden geçmesi prensibi üzerine çalışır. Bu hareket bir iyonik akım üretecektir (I). Bu olay aşağıdaki gibi tanımlanır:

$$I = jFz \quad (24)$$

I : Akım yoğunluğudur (A cm^{-2}).

F : Faraday sayısıdır (C mol^{-1}).

J : Net iyonik akış yoğunluğudur ($\text{mol s}^{-1}/\text{cm}^2$).

Tek iyon türü için aşağıdaki denklem bulunur:

$$I = \frac{p(zF)^2 V C_o - C_i e^{\frac{zFV}{RT}}}{RT \left(1 - e^{\frac{zFV}{RT}} \right)} \quad (25)$$

1.11. Zar Pompaları

Zar pompaları konsantrasyon meyilini sabit tutmaktan sorumludur. GHK, Nerst denklemleri veya iyonların davranışlarının tanımlanması tamamen fiziksel ifadelerdir. Bu yüzden biyolojik işlemde iyonik meyili etkilemede dikkate alınamazlar. Kalp kas hücreleri Na^+ ve K^+ bağımlı aksiyon potansiyelini yaşam boyu ateşlerler. Kalp kas hücreleri K^+ 'un hücre içi konsantrasyonunu derece derece kaybetmelidir ve yerini Na^+ ile değiştirmelidir. Fakat bu hücrelerin K^+ içerikleri genç ve yaşlı hayvanlarda aynıdır. Bu şunu ifade eder; yeniden iyon dağılımı işlemi sürekli olarak meydana gelir. Daha sonraki çalışmalar iskelete ait kas liflerinin muhtemelen bitkinlikten sonra kendi iyonik meyillerini restore etmek için bir mekanizma kullanırlar. Bu çalışma aynı zamanda sodyum pompasının varlığını ortaya koydu. Yani şöyle ki, bir sistem hücre içi ATP'yi kullanarak K^+ 'a karşılık Na^+ 'u zardan geçirebilir. Sodyum pompası, hücrenin aynı zamanda her yerinde mevcut olan bir karakteristiğini gösterir. Hücre dışı K^+ iyonunun doğru iyonik meyilini korumak için hücre içine toplanmış Na^+ değişimi olayında güç kullanılır.

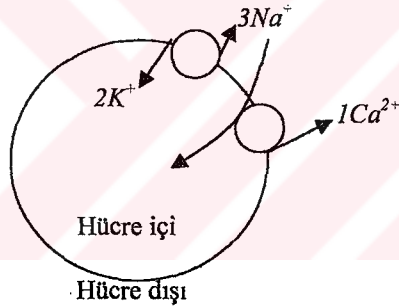
Pompa enzimsel fonksiyonu ile bir proteindir. Hücre zarı üzerine yerleşmiştir ve dört alt birimi içermektedir (iki α ve iki β). Pompanın önemli bir özelliği üç Na^+ iyonunu bir K^+ iyonu ile değiştirmektir. Pratikte bunun anlamı, pompa aktivitesinin her bir devri için harici pozitif yükleme hücre stoplazmasından çıkarılır. Bu yüzden bir hiperpolarizasyon üretir. Sonuç olarak iyonik meyili yeniden oluşturmak için sadece sodyum pompası değil, aynı zamanda zar potansiyelinin başlangıç V_{rest} değerine veya daha negatif bir değere dönmesine neden olur. Bu yüzden ilave eksitasyona karşılık geçici inhibisyonu sağlar.

Pompanın çalışması, hücre içi Na^+ ve ATP'nin bu proteinin iç kaplama bölgelerine bağlanması ile başlatıldığı düşünülür. ATP'nin ADP'ye dönüşmesi ile, bir fosfor gurubu yayar. Bu fosfor gurubu pompada şekilsel değişime yol açar. Bu değişim ile üç Na^+ kompartman dışına salınır. K^+ pompanın dış yüzeyine bağlanır ve fosfor gurubunu hücre dışı suyun içine salar: fosfor artıklarının nakilleri ile pompadaki şekilsel değişikliği translocation ile teşvik eder ve hücre içine K^+ 'u salar.

K^+ bağımsız hücre dışı çözelti, in vitro'da pompa aktivitesinin bloklanmasında faydalı bir alettir. Ayrıca çevre sıcaklığını düşürmek sodyum pompası aktivitesini düşürecektir.

Sodyum pompası iyonlar için zar taşıyıcılarının ana sınıfıdır. Diğer mekanizmalar da mevcuttur. Özellikle hücre dışı Na^+ hücre içi Ca^{2+} için değiştirilir. Bu mekanizma hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonunu düşük tutma işleminde rol oynar (Şekil 7). Sistemin ATP hidrolizi biçiminde enerjiye ihtiyaç duymaz. Çünkü Na^+ kendi meyiline göre hareket eder. Sistem hücre dışı alandaki Na^+ 'un enerjisini kullanır ve Na^+ 'un hücre içi düşük seviyesini sürdürmek için sodyum pompasının işlemine güvenir.

Sonuç olarak, olgunlaşmış beyin sinirlerinde Cl^- 'un hücre içi konsantrasyonu genellikle çok küçük bulunur. Çünkü farklı pompalar bu negatif iyonları dışarı çıkarırlar. GABA gibi inhibitory neurotransmitterlar Cl^- 'a geçirgen kanalları aktif ettikleri zaman, meyil pompalar tarafından Cl^- 'un içeri akmasına izin vererek sinirsel zarın hiperpolarizasyonuna sebep olur.



Şekil 7. Na/K-ATPase ve Na/Ca pompalarının şemaları

1.12. Kimyasal Sinapslar

Sinaps terimi sinirler arasında kontak kurulan bölgeleri tanımlamak için kullanılmıştır. Bu bölgeler bilgi iletimi için özelleşmişlerdir. Şekilsel ve fonksiyonel kriterlerine bağlı olarak çeşitli sinaps türleri vardır; kimyasal, elektriksel ve karışık tipte.

Bağlantılı hücrelerin zarları arasındaki boşluğun varlığı ile karakterize edilirler. Bu aralıklara sinaptik yarıklık adı verilir. Bu durumda bir molekül (neurotransmitter) presinaptik ve postsinaptik hücre arasında bilgiyi taşır. Sinaptik kompleks üç elemandan oluşur: presinaptik element, postsinaptik element ve sinaptik yarıklık. Presinaptik element çok sayıda

mitokondri ve sinaptik keseciğin (neurotransmitterları depolar) varlığı ile karakterize edilir. İki tip sinaptik kesecik vardır: açık kesecikler (40-50 nm çapında) ve yoğun çekirdekli kesecikler veya yoğun granüller (40-60 nm çapında). Postsinaptik bölgeler ise alt zarımsı elektronca yoğun bölge ile karakterize edilir. Bu bölgede postsinaptik alıcılar bulunur.

Depolarize olmamış presinaptik elemanlarda voltaj hassas Ca^{2+} kanalları kapalıdır ve Ca^{2+} iyonları hücre içi alana giremezler. Normalde sinaptik kesecikler hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonunun artması ile tetiklenirler. Daha sonra presinaptik zar dinlenme anında iken, sinaptik keseciklerin olasılığı ve içindekilerin sinaptik yarığa bırakılması çok düşüktür. Na^+ bağımlı aksiyon potansiyeli akson terminalleri içinden yayıldığı zaman, bu presinaptik zarın depolarizasyonuna neden olacaktır. Bunun sonucu olarakda voltaj bağımlı Ca^{2+} kanalları açılacaktır ve açık kanallardan Ca^{2+} girişi ile beraber hücre içi Ca^{2+} iyon konsantrasyonu artacaktır. Buda sinaptik keseciklerin tetiklenmesine neden olacaktır. Bu tetiklenme sonucunda neurotransmitterlar sinaptik yarığa bırakılacaktır. Burada bulunan neurotransmitter molekülleri alıcı guruplarına bağlanacaktır (postsinaptik alıcılar). Bu guruplar alıcı kanallar veya G protein bağı alıcılardır. Neurotransmitterlar sinaptik yarıktan hızlı bir şekilde çıkartılırlar. Aslında presinaptik eleman birden fazla neurotransmitter içerir [7].

1.12.1. Sinir İçi Sinapslar

Merkezi sinir sisteminde genel sinapslar akson terminalleridir ve bunlar presinaptik elementlerdir. Miyelinli akson ve miyelinsiz akson olmak üzere iki tür akson vardır. Bu iki tür akson sinaptik kontakları değişik sinirsel postsinaptik elemanlar ile yaparak şekillendirir. Yapılan sinapslar postsinaptik elemana bağı olarak üç şekilde adlandırılır: akso-dalsal sinaps, akso-somatik sinaps ve akso-aksonik sinaps. Nadir olarak presinaptik eleman dal veya soma ise dal-dalsal, soma-somatik veya soma-dalsal sinaps olarak adlandırılırlar.

1.13. Dinlenme Zar Özellikleri İçin Elektriksel Devre

1.13.1. Dinlenme Anında Zar Potansiyelinin Omik Davranışı

Sinir hücresinin elektriksel davranışının uygun bir tanımlanması bu tanımlamaya Ohm Kanunu eklenmesi ile sağlanır. Bu da akım (I) ve gerilim (V) arasındaki ilişki kurmaya olanak sağlar. Buradan

$$I = \frac{V}{R_d} \quad (26)$$

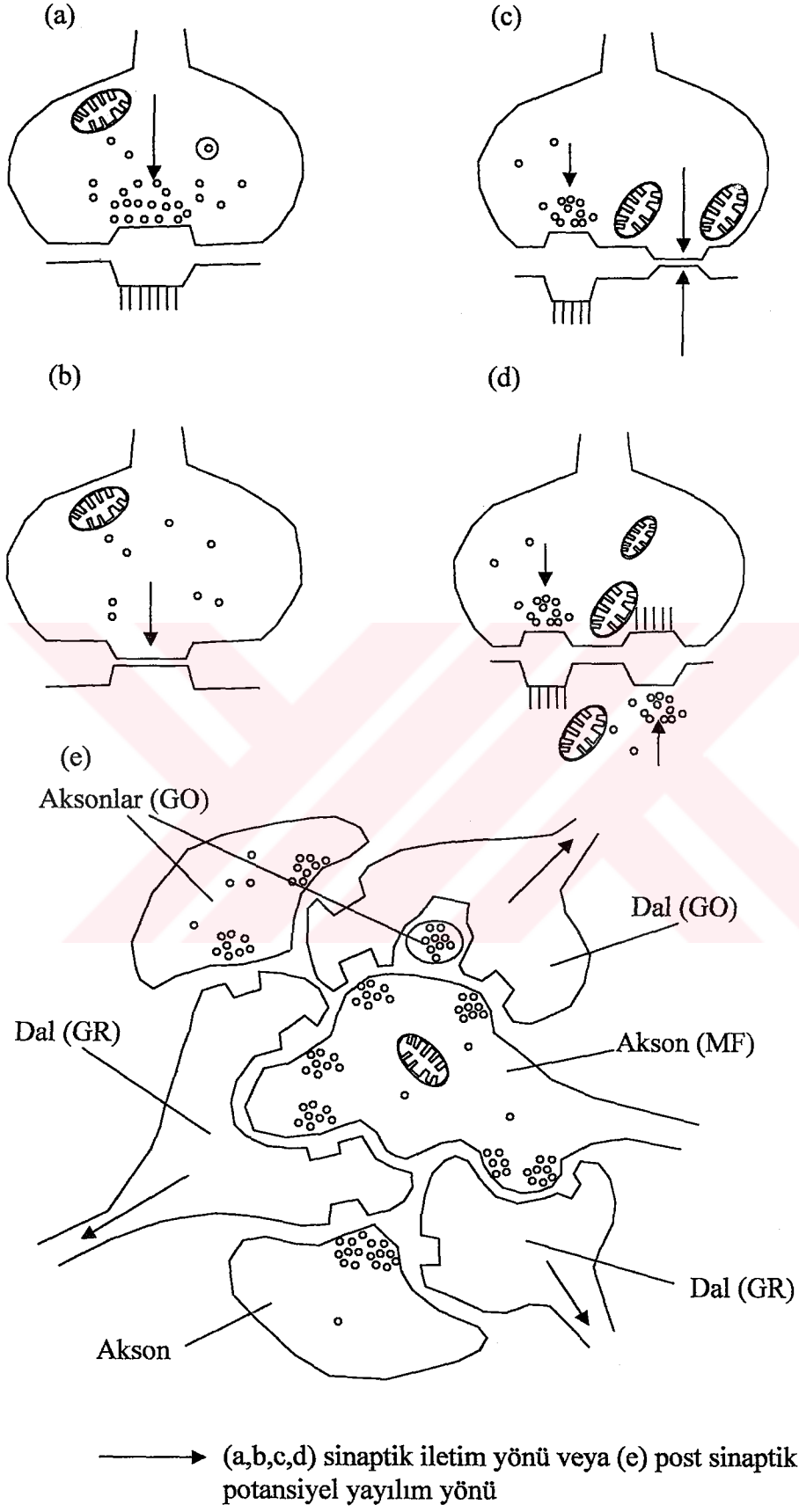
V : Hücre zar potansiyelidir.

R_d : Hücre direncidir.

$g = \frac{1}{R_d}$ olarak ifade edildiğinden (26) bağıntısı

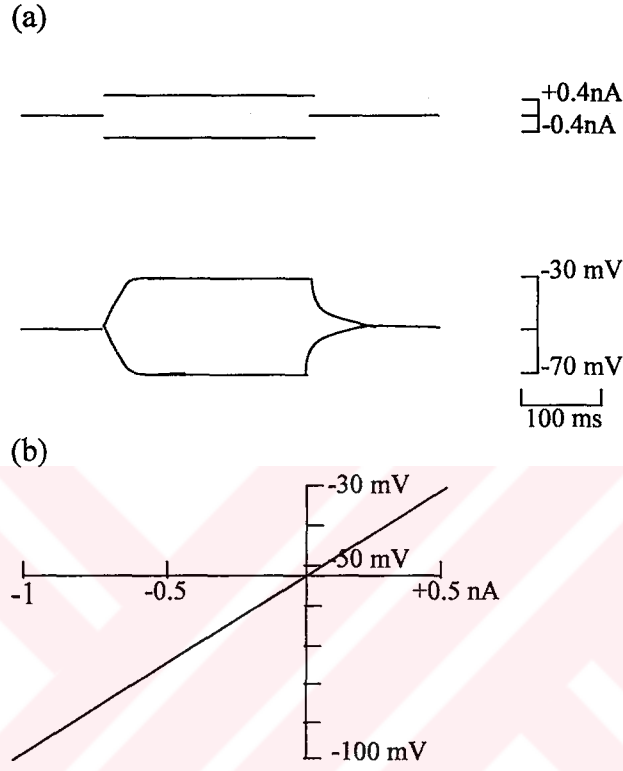
$$I = gV \quad (27)$$

biçiminde yazılır. Üstteki tanımlamadan akım ve gerilim arasındaki grafik iletkenliğin



Şekil 8. Sinaps türleri

ölçümü olacaktır. Eğer akım-gerilim eğrisi lineer ise, bu omik davranış gösterimi olarak isimlendirilir. Buna ters olarak yayılım iyonik akım akışını da içeriyorsa akım-gerilim eğimi nonlineer olur. Çünkü iletkenlik zar potansiyelinin bir fonksiyonu olur.



Şekil 9. Dinlenme potansiyeli civarında zar potansiyelinin omik davranışı

- 300 ms'lik $\pm 4 \text{ nA}$ 'lik akım enjeksiyonu için zaman bağımlı cevaplar
- Akım şiddeti sonunda çizilmiş akım palsı sonunda zar potansiyeli (300 ms'de) [7].

Transmembran potansiyeli V_m iyonun Nernst E_{rev} 'i ile aynı olduğu zaman, hücre zarı içinden net iyon geçişi sona erer. Belirli bir iyon konsantrasyonu için transmembrane meyilli bir voltaj (E) üretir. Bu voltaj Nernst potansiyeline eşittir. Başka bir deyişle her iyon için bir elektro kimyasal akım kaynağı vardır. Akım kaynağı, E_{ion} 'a ek olarak onun iç iletkenliği g ile karakterize edilir. Akım ise aşağıdaki gibi tarif edilir:

$$i = g(V_m - E_{ion}) \quad (28)$$

birim akım için,

$$I=g(V_m-E_{ion}) \quad (29)$$

Makroskopik akım için,

$$I=N_k P_o i \quad (30)$$

N_k : Kanalların toplam sayısıdır.

G : Makroskopik iletkenliktir.

P_o : Bu kanalların açık olma durumlarındaki olasılıklarıdır.

Tek bir kanalın mikroskopik iletkenliği γ ile isimlendirilir. Elektrofizyolojik kabul edilen düzenler ile akımın hücreden ayrılması pozitif bir işarete sahiptir, hücreye giren ise negatif işarete sahiptir. Aynı denklem iyonların kanal içinde birbirlerini etkileyebilme olasılıklarına rağmen tek bir iyonik kanala uygulanabilir. Aslında her bir kanal E_{ion} potansiyeli ile karakterize edilebilir. Bu gerilimde akımların akışı durmuştur. Her bir kanal için iletkenlik değerinin (g) sabit olmayacağı ve V gerilimine bağlı olmayacağı açıktır. Buna rağmen kanal akımının tanımlanması için Ohm Kanunu bir yaklaşımdır ve basitliği ve deneysel delillerle doğrulanmıştır. Aslında iyonik kanalın çoğu türünün açık gözeneginden akan akımın gerçekte zar potansiyeline lineer bir şekilde bağlı olduğu görülür. İletkenlik (g) her zaman akım taşıyan iyonların yoğunluğuna bağlıdır. g iyonların zar gözenegi içinden nasıl hızlı ve kolayca akabileceğinin deneysel bir ölçümüdür. Önemli bir sonuç şudur: zar potansiyelindeki değişimler ile veya neurotransmitterler ile kanal iletkenliği on ve off konuma getirilir.

(29) denklemi, dinlenme durumunu da içine alarak sinir hücresindeki çoğu elektriksel olayları ifade etmek için kullanılabilir. Bunun için zar akımlarının toplamı sıfır olduğu gerilim V_{rest} değeri olmak zorundadır (aktif pompa akımlarını içermelidir). Bu değer zar için elektriksel dengenin bir şartını göstermektedir. Çünkü akım toplam yükü değiştirmez ve bu yüzden potansiyel değişmez. Potansiyelin denge değeri veya dinlenme potansiyeli V_{rest} aşağıdaki denklem ile verilir:

$$g_K(V_{rest}-E_K) + g_{Na}(V_{rest}-E_{Na}) + g_{Ca}(V_{rest}-E_{Ca}) + g_{Cl}(V_{rest}-E_{Cl}) + \dots + i_{Na/K} + i_{Ca} + \dots = 0 \quad (31)$$

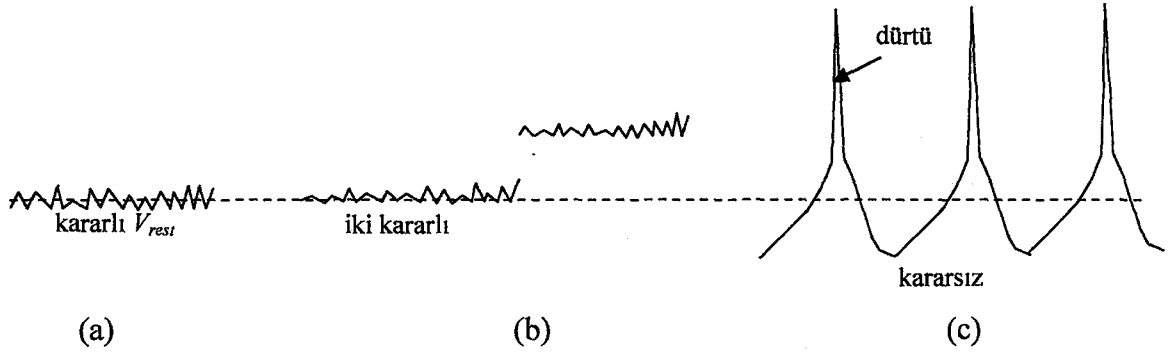
i , değişik iyonik pompalar tarafından üretilen akımdır ve bu akım V gerilimine ve iyon konsantrasyonuna bağlı olabilir. Şu belirtilmelidir ki, her bir iyon için farklı

iletkenlikler ile kanalın birkaç farklı tipleri vardır. (31) formülü sadeleştirilmiş şeklidir. Burada tek bir türün içine toplanmışlardır.

1.13.2. Dinlenme Potansiyelinde Kararlılık, Çift Kararlılık Ve Kararsızlık

Her ne zaman ΔV_{rest} 'in küçük bir sapması aynı polaritedeki akımı temin ederse V_{rest} kararlıdır. Bu aynı polaritedeki akım V_{rest} 'i normal değerine döndürür (Örneğin zayıf bir depolarizasyon, $\Delta V_{rest} > 0$). O zaman pozitif bir akım zar potansiyelini iptal etmek için üretilecektir. Benzer şekilde bir hiperpolarizasyon ($\Delta V_{rest} < 0$) negatif bir akım uyandıracaktır ve bu negatif akım V_{rest} 'i eski değerine getirmenin karşısındadır. Bu durum omik sistemlerde meydana gelir. Bu yüzden bir durağan dinlenme potansiyeli, çoğu uyarılabilir ve tamamen uyarılamaz hücrelerin bir karakteristiğidir. Çok büyük sinyaller (depolarizasyonlar veya hiperpolarizasyonlar) aynı polariteli akımlar tarafından bastırılamazlar ve yeniden canlandırıcı zar cevapları görünmeyebilir. Örneğin harekete geçirici potansiyeller, zar depolarizasyonu belirli bir eşik noktasına eriştiği zaman tetiklenirler.

Bazı sinir hücreleri (motor sinirler), elektriksel dengeye ek olarak sabit bir seviyeye sahiptir. Bu durağan nokta bir sabit depolarizasyona karşılık gelir. Bu depolarizasyon voltaj ile aktif olan yavaş iç akım tarafından üretilirler. Bu gibi hücreler iki sabit durumlu hücrelerdir. Bu sadece, iyon konsantrasyonunda, iletkenliğinde yavaş değişiklikler veya pompa akımı değişimleri denklem (31)'in ikinci sabit çözümünü imkansız yaptığı durumda mevcuttur. Bu yüzden kısa uyarıcı bir giriş, hücreyi durgun durumdan (V_{rest}) iki sabit durumlu depolarizasyona değiştirmeye uygundur ve kısa bir inhibitory işlem hücreyi V_{rest} değerine döndürmeye yeterlidir (Şekil 10-(b)). Kalp atışını ayarlayan hücrelerde V_{rest} sabit değildir ve güvenilir bir şekilde ölçülemezler. Zar potansiyelindeki her hangi bir sapma (ΔV_{rest}) zar akımlarını üretir.



Şekil 10. Zar potansiyelinin (a) kararlı, (b) iki kararlı ve (c) kararsız durumları

1.13.3. Dinlenme Zar Potansiyelinin Elektriksel Modeli

Denklem (31) K^+ , Na^+ ve Cl^- 'un pasif hareketlerinin akımlarının azaltılması ile basitleştirilmiştir. Şekil 11-(a) bu basitleştirilmiş denklemin elektriksel eşdeğerini göstermektedir. Pompa akımları ihmal edilebilir. Çünkü Na/K-ATPase içinden akan ana akım Na^+ ve K^+ 'a karşıdır. Denklem (31)'in biçimini değiştirirsek:

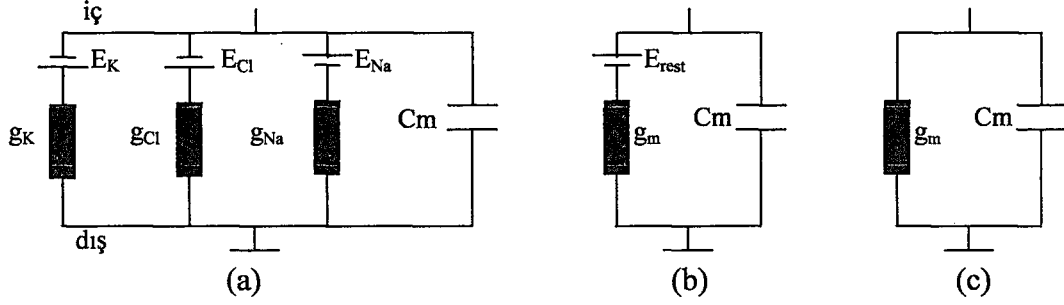
$$V_{rest} = \frac{g_K E_K + g_{Na} E_{Na} + g_{Cl} E_{Cl}}{g_K + g_{Na} + g_{Cl}} \quad (32)$$

Sürücü kuvvet E , V_{rest} 'e eşittir. İç iletkenlik g_m belli iyonik iletkenliklerin toplamıdır.

$$g_m = g_K + g_{Na} + g_{Cl} \quad (33)$$

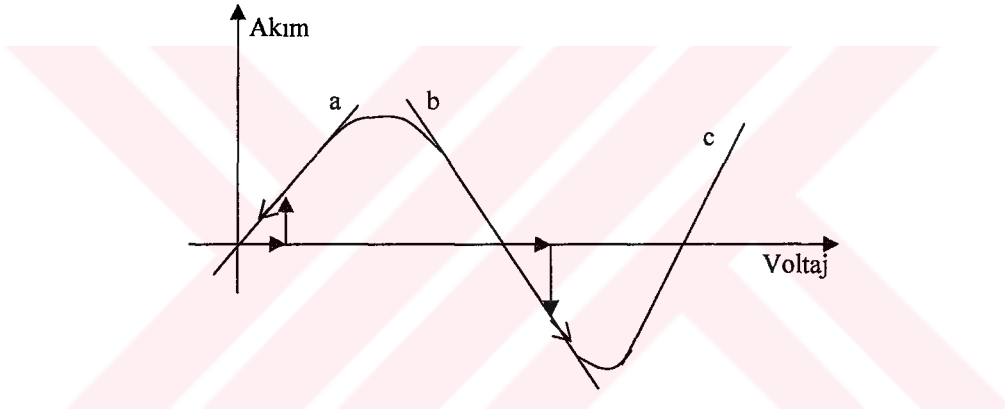
Şekil 11-(c)'deki eşdeğer şeması sadece lineer (omik) akım gerilim bağıntısı ile depolarizasyon ve hiperpolarizasyonun tanımlanmasına uygulanabilir.

Standart uyarılabilir hücrelerde V_{rest} 'de olan bu potansiyel değişimleri voltaj kapılı akımları aktif etmeyecektir. Bunlar spike (dürtü) üretimi için eşik noktasının altındadır. Çift kararlı hücreler için, ohm kanunu yerine Şekil 12'deki gibi N şekilli akım voltaj bağıntısı düşünülmelidir. Akım voltaj bağıntısının yönü karşıdan karşıya geçtiği zaman denge (sıfır akım) noktasına karşılık gelen kararlılığı belirler.



Şekil 11. Dinlenme potansiyeli yakınlarındaki zar elektriksel karakteristiklerini hesaplamak için basitleştirilmiş eşdeğer şema

- Üç ana iyonik akım kaynağı
- Dinlenme potansiyeli için eşdeğer akım kaynağı
- Eşik noktası altındaki potansiyel değişiminin elektriksel şeması



Şekil 12. Teorik akım voltaj eğrileri [7].

Bu üsteki şekil bir kararlı dinlenme potansiyeli ile hücrenin durumunu (a çizgisi) veya kararsız dinlenme potansiyeli ile hücrenin durumunu (b çizgisi). İki kararlı hücre akım gerilim ilişkisinin örneği c çizgisi ile gösterilmiştir. Yatay voltaj eksenleri boyunca olan oklar zar potansiyel değişimi yönünü gösterir (ΔV_{rest}). Bu da kararlı hücrenin (a) bir dışa giden akımı (pozitif) uyandırır (dikey çizgilere bakılacak). Bu akımda zar potansiyelini dinlenme potansiyeline dönmeye zorlar (küçük ok başları). Potansiyel ve akım değişim işaretleri aynı olduğu zaman (a daki gibi) iletkenlik (çizgi eğimi ile verilen) pozitifdir ve V_{rest} karardır. Eğer bu işaretler farklı ise (b deki gibi, negatif iletkenlik) V_{rest} kararsız olur ve bir içe akan akım (negatif) zar potansiyelini depolarize eder. İki kararlı

hücrelerde, ortadaki kararsız iken her iki aşırı sıfır akım noktası (V_{rest} ve sabit depolarizasyon) karardır.

Şekil 6'dan, (10) ve (11).denklemden en büyük zar iletkenliğine sahip iyon için dinlenme potansiyeli elektromotor kuvvete yakın olduğu görülür. Kural olarak g_K en büyüğüdür. Yüksek hücre içi K^+ konsantrasyonu elektriksel faaliyet esnasında çok fazla değişmez. Sarsılmalı faaliyetin devam ettirilmesi esnasında önemli miktarda K^+ hücreden ayrılır. Bundan dolayı bu iyonun hücre dışı konsantrasyonu artar ve sonuç olarak E_K ve V_{rest} daha negatif değerlere doğru kayar [7].

1.13.4. Zar Potansiyeli

Uyarılabilir hücreler (sinir ve kas), iyonların ve moleküllerin hücre içine ve hücre dışına geçişini kontrol etmek olan bir hücre zarı ile çevrelenmiştir. Kalınlığı yaklaşık 75 \AA olan zar, heterojen bir yapıya sahiptir. Önemli bir bileşeni olan lipid zar hacminin yaklaşık %70'ini temsil etmektedir [10].

Nöronlar hücre zarları boyunca elektrik yük ayrımına sahiptirler. Zar potansiyeli, pozitif ve negatif yüklerin zar ile ayrılan hücre içi ve hücre dışındaki konsantrasyon farklılıklarından kaynaklanmaktadır. Na^+ , K^+ , Cl^- iyonları ve organik anyonlar, hücre içi ve hücre dışında eşit dağılmamaktadır. Hücrenin dinlenme durumunda, yani hücre içi ve hücre dışındaki pozitif ve negatif yük konsantrasyonlarının korunduğu durumda, pozitif yükler hücre dışında negatif yükler ise hücre içinde fazla bulunmaktadır. Bu yük konsantrasyon farklılığı; zar lipid çift tabakasının iyonların difüzyonuna engel olmasından kaynaklanmaktadır.

Hücre dışındaki potansiyel sıfır olarak tanımlandığından zar dinlenme potansiyeli -70 mV civarındadır. Zar dinlenme potansiyeli değişik sinir hücrelerinde -40 ile -80 mV arasında değişmektedir. Kas hücrelerinde ise -90 mV civarındadır. Hücre içine veya hücre dışına net bir iyon akışı olduğunda yük dağılımları, dolayısı ile dinlenme zar potansiyeli değişmektedir. Hücre içi ve hücre dışı arasındaki yük ayrımının azaltılması depolarizasyon, yük ayrımının artırılması repolarizasyon, yük ayrımının aşırı artırılması ise hiperpolarizasyon olarak isimlendirilmektedir.

Zar iyon akımı, zar üzerinde bulunan iyon kanalları tarafından kontrol edilmektedir. Zarda kapılı (gated) ve kapısız (nongated) olmak üzere iki tür iyon kanalı bulunmaktadır.

Kapısız (nongated) kanallar herhangi bir değer ile kontrol edilmeyen ve daima açık olan kanallar olup dış faktörlerden önemli ölçüde etkilenmezler. Kapısız kanallar dinlenme zar potansiyelini devam ettirmede önemli rol oynamaktadırlar. Kapılı (gated) kanallar ise gerilime, kimyasala veya mekanik uyarılara duyarlı olarak açılır veya kapanırlar. Gerilime duyarlı kanallar, aksiyon potansiyelinin üretilmesinden ve iletilmesinden sorumludurlar.

Belirli iyon türleri üzerinde etkili olan, kimyasal (difüzyon) ve elektriksel olmak üzere iki kuvvet söz konusudur. Kimyasal etkide kimyasal konsantrasyon meyilinin sürücü kuvveti, bu meyili düşürecek şekilde hareket etmektedir. Elektriksel etkide ise zar boyunca yük akımlarından kaynaklanan elektrostatik kuvvet, iyonları özel yükleri ile belirlenen doğrultuda hareket ettirmektedir. Örneğin hücre dışında klor iyon konsantrasyonu hücre içine göre daha fazladır. Dolayısıyla kimyasal kuvvet nedeni ile klor iyonları, kapısız klor iyon kanalları içinden konsantrasyon meyilini düşürecek şekilde hücre içine doğru hareket etme eğilimindedir. Ancak zar içindeki negatif yükün fazlalığından kaynaklanan elektrostatik kuvvet klor iyonlarını hücrenin dışına geri itme eğilimindedir. Böylece klor iyonları ile ilgili olarak bir dengeye ulaşmaktadır. Ancak sodyum iyonunda her iki kuvvet de sodyum iyonunu hücre içine itmeye çalışmaktadır. Dolayısıyla hücrenin dinlenme zar potansiyelini koruması için sodyum iyonlarının hücre içine doğru hareketi, potasyum iyonlarının hücre dışına doğru hareketi ile dengelenmektedir. Sonuç olarak; hücrenin dinlenmesi durumunda, iyon konsantrasyonlarının oluşturduğu difüzyon ve elektrik alan birbirlerini dengelemekte ve net iyon akışı sıfır olmaktadır.

1.13.5. Aksiyon Potansiyeli

Hücre bir aksiyon potansiyelini üretmek için yeterince uyarı aldığı anda zar dinlenme potansiyeli değişmektedir. Depolarizasyon kritik bir seviyeye (eşik seviyesi) ulaştığında gerilim kapılı sodyum kanalları açılmakta ve sodyum iyonları hücre içine akmaya başlamaktadır. Zarın sodyum iyonlarına geçirgenliğindeki bu artış, sodyum iyonlarının hücre içine akışının potasyum iyonlarının hücre dışına akışını geçmesine neden olmaktadır. Bu durumda pozitif yükler hücre içinde birikmekte, bu da hücrenin daha fazla depolarize olmasına neden olmaktadır. Hücrenin daha fazla depolarizasyonu daha fazla gerilim kapılı sodyum kanalı açmaktadır. Bu pozitif geri besleme, zar potansiyelini pozitif değerlere doğru çekmektedir.

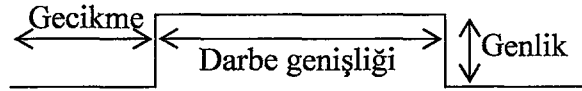
Depolarizasyon devam ederken potasyum iyonlarının dışarı akışı pasif potasyum kanallarından devam etmektedir. Klor iyonlarının hücre içine yavaş difüzyonu, sodyum iyonlarının hücre içine akışının depolarize edici etkisini azaltmaktadır. Ancak aksiyon potansiyelinin yükselme fazında (depolarizasyon) çok sayıda gerilim kapılı sodyum kanalları açıldığı için sodyum iyonlarına geçirgenlik , klor ve potasyum iyonlarına olan geçirgenlikten çok daha büyüktür.

Depolarizasyonun devam etmesi ve zar potansiyelinin belirli bir değere ulaşması, gerilim kapılı sodyum kanallarını kapatmakta diğer taraftan gerilim kapılı potasyum kanallarının gecikmeli olarak açılmasını sağlamaktadır. Gerilim kapılı potasyum kanalları açıldığında potasyum iyonlarının hücre dışına akışı artmaktadır. Bu, hücre dinlenme değerine repolarize olana kadar devam etmektedir.

Zar gerilimi dinlenme durumuna yaklaşırken potasyum iyonlarına olan geçirgenlik en üst düzeyde olduğu için zar gerilimi dinlenme durumunda iken de hücre dışına potasyum taşınması devam etmektedir. Böylece zar gerilimi dinlenme durumundaki genlik seviyesinin altına düşmektedir (hiperpolarizasyon) [11]. 1-2 ms gibi kısa bir süre sonra (mutlak bekleme periyodu) kanallar orijinal durumlarına dönmektedir. Zar bu süreden sonra yeni bir uyarıya açıktır.

1.13.5.1. Uyarı-Aksiyon İlişkisi

Şekil 13'de bir sinir hücresini uyarmak için kullanılan bir akım darbesi görülmektedir.



Şekil 13. Sinir hücresini uyarmak için kullanılan akım darbesi

Uygulanan akım darbesi üç parametre ile belirlenmektedir: gecikme, akım genişliği ve darbe genişliği veya darbe süresi. Uygulanan akım darbesi bir aksiyon potansiyelini üretmek için yeterli genlik ve genişliğe sahip ise aksiyon potansiyelleri bu gecikmeden sonra üretilecektir. Bir aksiyon potansiyeli üretmek için gerekli akım genliği uyarı eşiği

olarak isimlendirilir [11]. Aksiyon potansiyelini üretmek için darbenin süresi azaltılırken akım genliği artırılmaktadır veya akım genliği azaltılırken darbenin süresi artırılmaktadır. Dolayısı ile bir aksiyon potansiyeli üretmek için uygulanan akım süresi ve akım genliği arasında ters orantı söz konusudur [11].

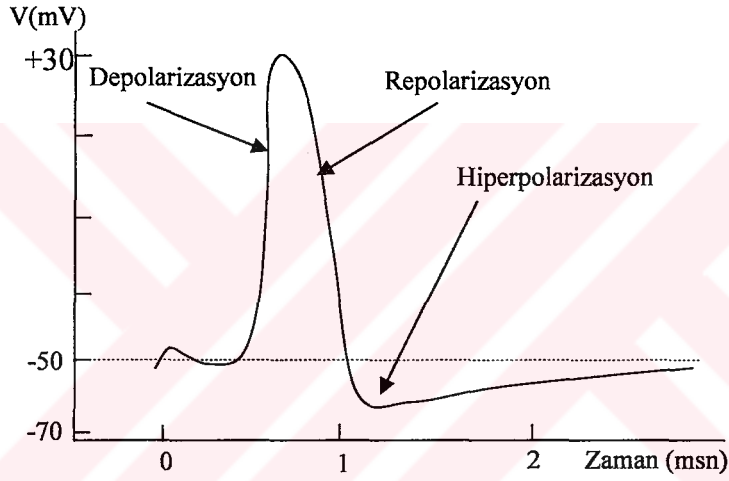
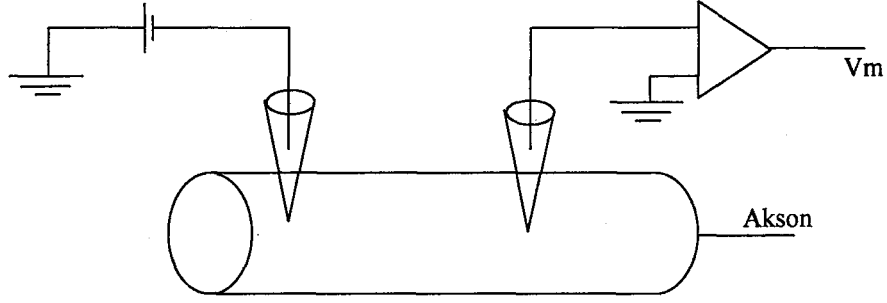
Ayrıca uygulanan akım genliği ile üretilen aksiyon potansiyelinin frekansı arasında doğru bir ilişki söz konusudur. Yani, akım genliği aksiyon potansiyeli üretmek için gerekli eşiğin üzerinde arttıkça üretilen aksiyon potansiyellerinin sayısı artmaktadır. Uygulanan akım süresi, aksiyon potansiyellerinin üretilme periyodunu vermektedir. Çok düşük frekanslı sinüzoidal alternatif akım, akım şiddetinin değişim hızı çok yavaş olduğu için etkisizdir. Ayrıca çok yüksek frekanslı bir alternatif akım da yarım-çevrimleri zar potansiyelini değiştirmek için çok kısa olduğundan etkisizdir. Sonuç olarak, çok yüksek frekanslarda zar potansiyeli, uygulanan akımı takip edemez. Dolayısı ile zar potansiyelindeki yer değiştirme küçüktür [11,13].

1.14. Na⁺ Aksiyon Potansiyellerinin Voltaj Kapılı Kanalları

Voltaj kapılı Na⁺ ve K⁺ kanallarının faaliyeti aksiyon potansiyelinin başlatılmasından ve yayılmasından sorumludur. Aksiyon potansiyelleri zarın ani ve geçici depolarizasyonudur. Aksiyon potansiyelleri çeşitli şekillere sahiptirler (farklı genlikler ve süreler). Sinirler soma ve dallarda aksiyon potansiyelleri büyük genlik ve küçük sürelerle sahiptirler. Bunlar Na⁺ bağımlı aksiyon potansiyelleridir (Şekil 14, Şekil 15-(a)). Diğer sinirsel hücrelerde (kalp kapakcık hücrelerinde ve akson terminallerinde) aksiyon potansiyelleri başlangıç peakini takiben gelen düzlük ile beraber (Na⁺/Ca²⁺ bağımlı aksiyon potansiyelleri Şekil 15-(b,d)) daha uzun süreye sahiptirler. Bazı sinir dallarında ve iç salgı hücrelerinde aksiyon potansiyelleri küçük genliğe ve uzun bir süreye sahiptirler (bunlar Ca²⁺ bağımlı aksiyon potansiyelleridir).

Aksiyon potansiyelleri ortak özelliklere sahiptirler; örneğin hepsi zar depolarizasyonuna tepki olarak başlarlar. Bunlar aynı zamanda farklılıklara sahiptirler; örneğin iyon tipini içeren genlikleri ve süreleri [7].

1.14.1. Na^+ Ve K^+ İyonları Aksonların Aksiyon Potansiyeline Katılması



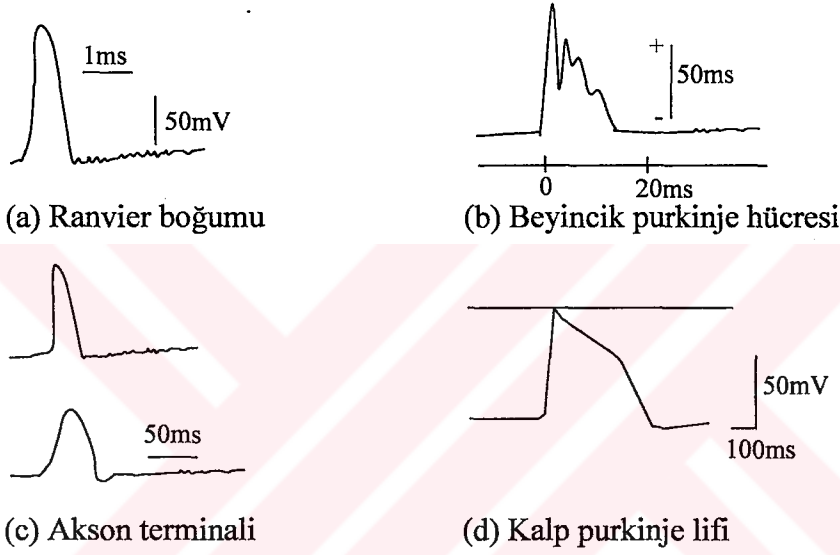
Şekil 14. Mürekkep balığı akson aksiyon potansiyeli

1.14.2. Na^+ İyonlarının Aksiyon Potansiyelinin Depolarizasyon Fazına Katılması

Hücre dışı çözelti deniz suyundan Na^+ serbest çözeltiye dönüştürüldüğü zaman, aksiyon potansiyelinin depolarizasyon fazının yükselme zamanı ve genliği dereceli olarak ve hızla azalır. Bu ancak 8s'den sonra akım palsının bir aksiyon potansiyelini ortaya çıkaramayacağı ana kadar devam eder (Şekil 16). Ayrıca TTX'de voltaj kapılı Na^+ kanallarının bir bloklayıcısıdır ve tamamen aksiyon potansiyelinin başlangıcını bloklar (Şekil 17- (a),(c)).

1.14.3. K^+ İyonlarının Aksiyon Potansiyelinin Repolarizasyon Fazına Katılması

K^+ kanalları bloklayıcısı olan tetraetilamonyum kloridin (TEA) uygulanması, aksonun aksiyon potansiyelinin süresini dinlenme zar potansiyelinde herhangi bir değişiklik olmadan uzun süre uzatır. TEA ile işleme tabi tutulmuş aksiyon potansiyeli bir düzlüğü takip eden bir başlangıç peaki takip eder (Şekil 17-(a),(b)) ve süre uzatımı bazen yüz katı veya daha fazladır.

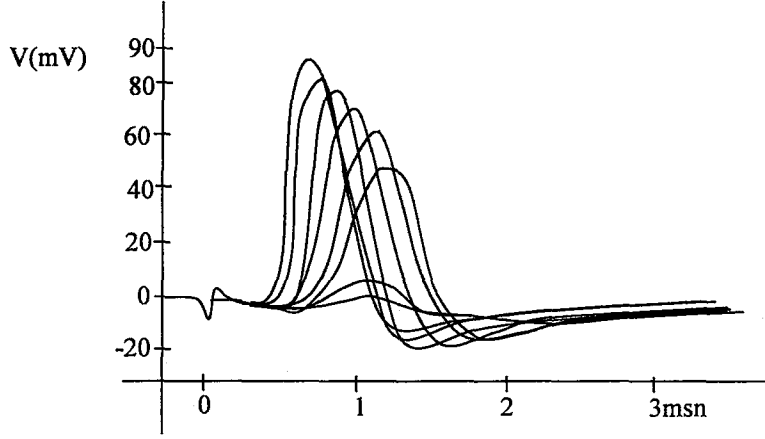


Şekil 15. Uyarılabilir hücrelerde kaydedilmiş aksiyon potansiyelinin farklı tipleri

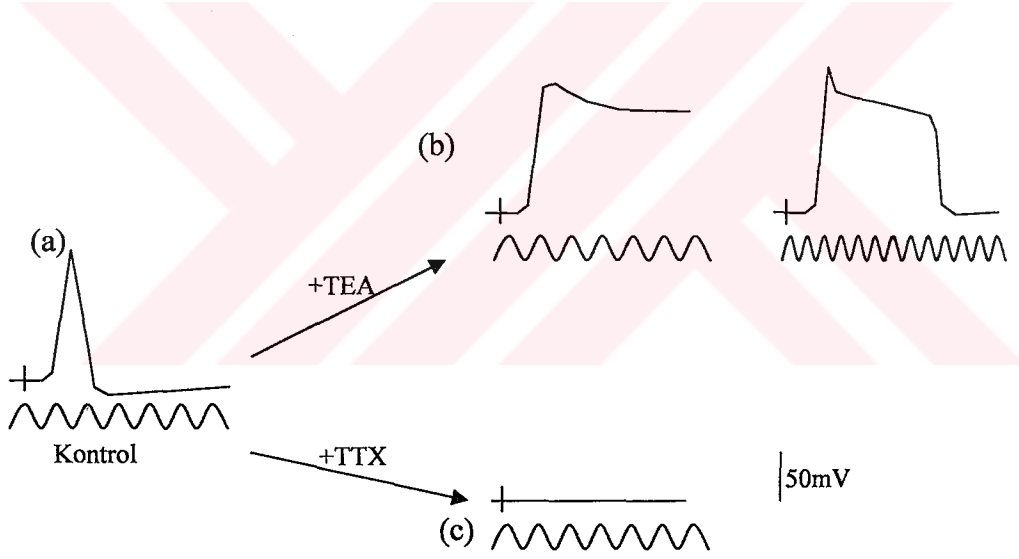
- Sinir hücrelerinin ranvier boğumunda kaydedilmiş sodyum bağımlı aksiyon potansiyeli
- Beyincik purkinje hücresindeki tırmanan liflere tepki olarak hücre içindeki kompleks dürtü kayıtları, sodyum kalsiyum bağımlı aksiyon potansiyelleri
- Akson terminalindeki aksiyon potansiyelleri
- Kalp hücrelerinin aksiyon potansiyeli [7].

1.15. Na^+ Bağımlı Aksiyon Potansiyellerinin Yayılımı

Na^+ bağımlı aksiyon potansiyelleri akson içinden aynı genlikte yayılırlar. Depolarize edici akım palsları soma ve aksona uygulandığında eşik noktası potansiyeli olarak isimlendirilen zar potansiyelinin belli bir seviyesinde sadece omik pasif tepki kaydedilmiştir. Zar, eşik noktasının üstünde depolarize edildiğinde bir aksiyon



Şekil 16. Na^+ serbest harici çözeltide aksonun aksiyon potansiyelinin durdurulması (Dekstroz uygulanması ile) [7].



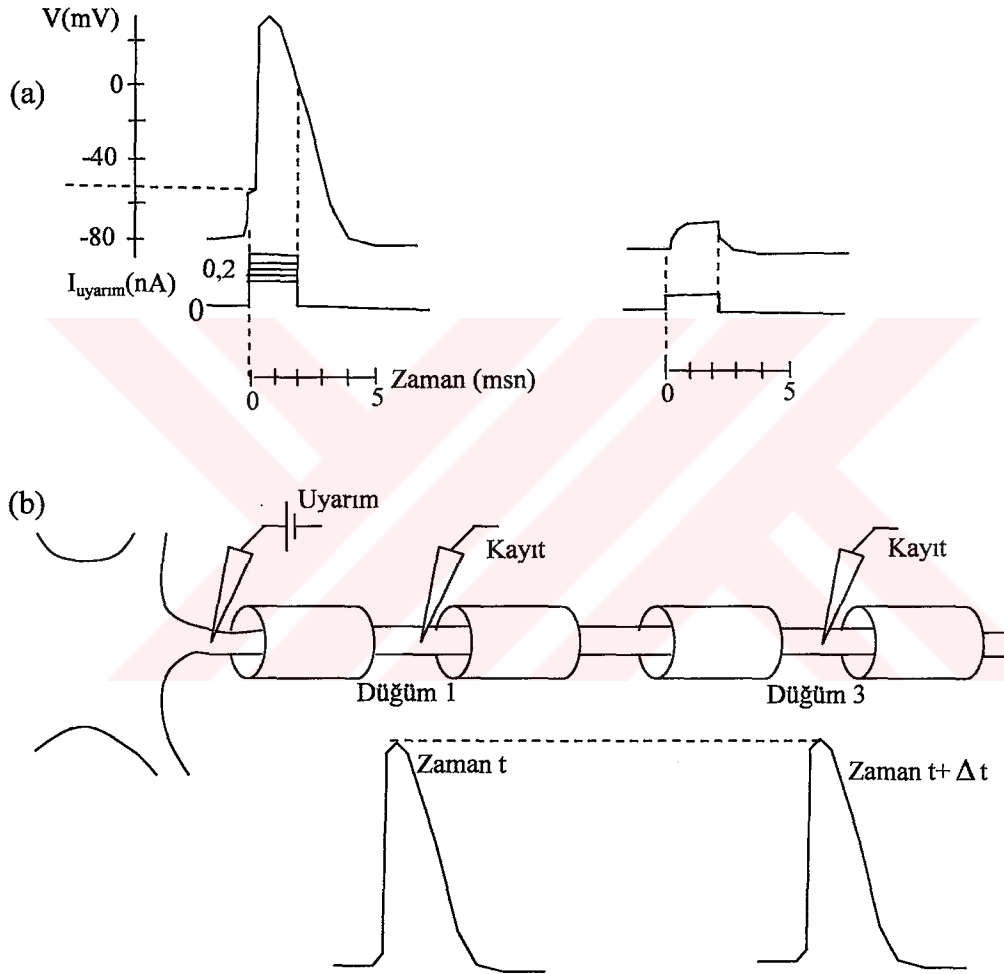
Şekil 17. Tetrodoksın (TTX) ve tetrahiylamonyum kloridin (TEA) aksondaki aksiyon potansiyeli üzerindeki etkileri [7].

potansiyeli başlar. Daha sonra uyarıcı akım palsının yoğunluğu artırıldığında aksiyon potansiyelinin genliğini artırmayacaktır (Şekil 18-(a)).

Yayıma başladığında akson tipine bağlı olarak aksiyon potansiyeli akson boyunca 1 veya 100 m/s hız ile yayılır. Hücre içi kayıtlar, somadan değişen uzaklıklarda aksiyon potansiyelinin genliğinde zayıflama olmadığını göstermiştir [7].

1.15.1. Zar Depolarizasyonunun Na⁺ Kanalı Üzerindeki Etkisi

Na⁺ kanalının fonksiyonu, Na⁺ iyonlarının içeri girişinde hızlı bir şekilde zar depolarizasyonuna uyum sağlamaktır. Birimsel Na⁺ akımı üçgen şekline sahiptir ve ana genliği 1 msn için -1,6 pA civarındadır. 1 msn'de bir kanal içinden geçen Na⁺ iyonları (1 pA=1 pCs⁻¹ ve bir elektronun yükü 1,6.10⁻¹⁹ C):

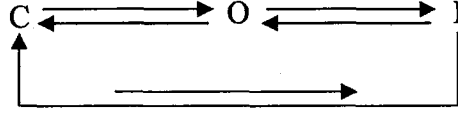


Şekil 18. Na⁺ bağımlı aksiyon potansiyelinin özellikleri

- Farklı genliklerdeki depolarize edici akım palslarına zarın tepkisinin hücre içi elektrot ile kaydedilmesi
- Somanın başlangıç segmentinden depolarize edici akım palsı (uyarım) ile bir aksiyon potansiyelinin başlatılması [7].

$$\frac{1,6 \cdot 10^{-12}}{1,6 \cdot 10^{-19} \cdot 10^3} = 10.000 \text{ Na}^+ \text{ iyonu}$$

olarak bulunur. 10^4 iyon hücre içi sodyum iyon sayısı ile karşılaştırıldığında ihmal edilebilir: eğer $[Na^+]_i=14$ mM ise (1 mol 6.10^{23} iyonu gösterir) birim litredeki sodyum iyon sayısı $6.10^{23} \cdot 14 \cdot 10^{-3} = 10^{22}$ iyon/lt dir. Sinirsel hücre bedeni 10^{-12} ve akson bölümü 10^{-13} litredir. Daha sonra sodyum iyonları sayısı 10^9 ile 10^{10} civarında olur.

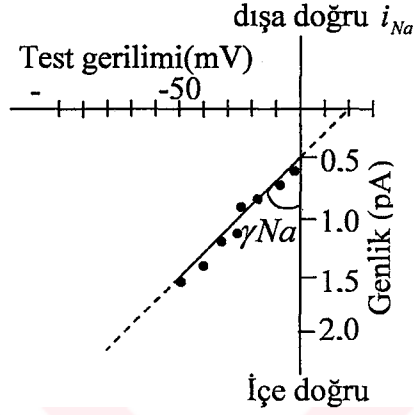


Şekil 19. Na^+ kanalının durumları

Buradaki C kanalın kapalı durumunu, O kanalın açık durumunu, I ise kanalın aktif olmayan durumunu ifade eder. C'den O'ya geçiş zar depolarizasyonu ile tetiklenir. O'dan I'ya geçiş sodyum kanalının içsel özelliğinden dolayıdır. I'dan C'ye geçiş zar repolarize olursa veya zaten repolarize durumdaysa meydana gelir. Özetle zar depolarize edildiğinde sodyum kanalları açılır, 1 msn süreden daha az bir süre açık kalır ve daha sonra inaktive olur. Kanalın açık kalma süresi t_o değişkendir. Kanalın ana açık kalma zamanı τ_o , verilen bir potansiyelde, bu potansiyelin farklı t_o frekans histogramından elde edilir. Dağılım tek bir eksponansiyel ile ifade edildiğinde zaman sabiti τ_o değerini sağlar. Bu değer önemi, bir zaman τ_o 'a eşit olduğu sürece bir kanal açık kalma olasılığına yüksek derecede sahiptir. Örneğin iskelet kas hücresinin sodyum kanalı 0.7 msn ana açık kalma zamanında açık kalır. Beyincik purkinje hücrelerinin sodyum kanallarında -32 mV'da kaydedilen birimsel akımların süresinin dağılımı 0.43 msn'lik zaman sabiti ile tek bir eksponansiyel ile ifade edilebilir ($\tau_o=0.43$ msn).

Bir sodyum kanalının faaliyeti, farklı test potansiyellerinde kayıt edildiği zaman içe doğru akan akımın genliği azalır (zar daha fazla depolarize edildiğinde). Başka bir deyişle zar depolarize edildiği zaman, tek bir kanaldan giren net sodyum iyonları girişi azalır. $i_{Na} - V$ bağıntısı zar potansiyeline (V_m) karşı i_{Na} akımının genliğinin çizimi ile elde edilir. -50 mV ile 0 mV arası lineerdir (Şekil 20). -50 mV'dan daha fazla hiperpolarize edilmiş zar potansiyelleri için i_{Na} değeri yoktur. Çünkü bu değerlerde kanal nadir olarak veya hiç açılmaz. 0 mV'dan daha fazla depolarize edilmiş potansiyeller için data elde edilemez.

Akım voltaj bağıntısındaki kritik nokta akımın sıfır olduğu zar potansiyelidir; akımın tersine çevirme potansiyeli E_{rev} olacaktır. Eğer sodyum kanallarının içinden sadece sodyum iyonları geçiyor ise tersine çevirme potansiyeli E_{Na} 'ya eşit olur. -50 mV'dan E_{rev} 'e kadar, i_{Na} içe doğrudur ve genliği azalır. Sodyum sürücü kuvvetin ($V_m - E_{Na}$)



Şekil 20. Tek kanalın akım/voltaj (i_{Na}/V) ilişkisi [7].

azalmasının sonucu olarak zar sodyum iyonları için tersine çevirme potansiyeline yaklaşır. Zar potansiyelleri E_{rev} 'den daha fazla depolarize edilmiş ise i_{Na} dışa doğrudur. E_{rev} 'in üstünde, dışa doğru olan sodyum akımları genliği artar. Sodyum iyonları çıkışı için sürücü kuvvet artar. Linear $i_{Na}-V$ bağıntısı aşağıdaki denklem ile ifade edilebilir:

$$i_{Na} = \gamma_{Na} (V_m - E_{Na}) \quad (34)$$

V_m : Test potansiyeli.

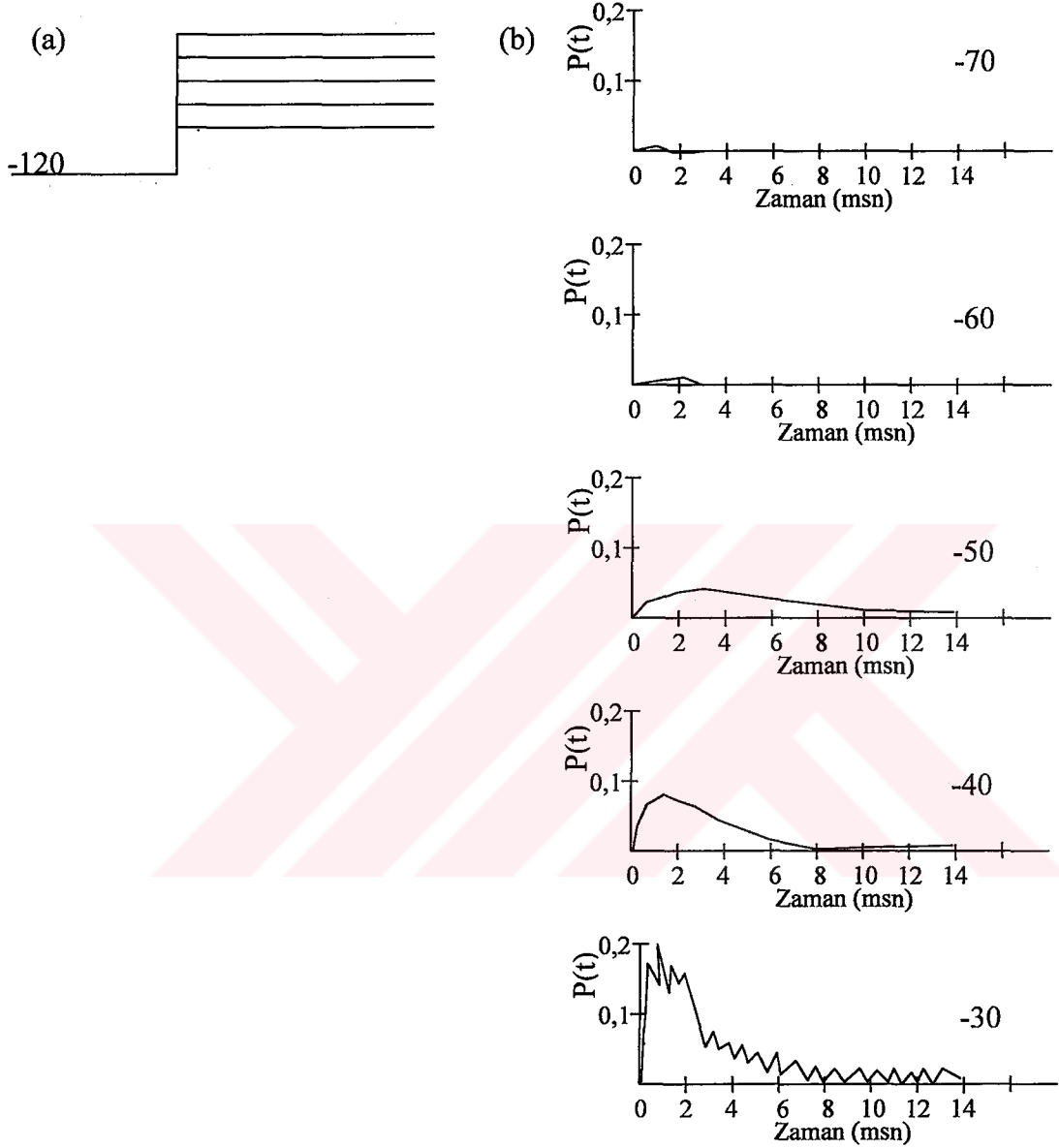
E_{Na} : Sodyum akımları için tersine çevirme potansiyeli.

γ_{Na} : Tek bir sodyum kanalının iletkenliği.

γ_{Na} 'nın değeri $i_{Na} - V$ lineer eğrisinin eğiminden bulunur. Bu değer her verilen zar değeri için sabit bir değere sahiptir. Bu değer 5 ile 18 pS arasında değişir.

Tek bir kanal seviyesinde zar ne kadar fazla depolarize edilirse, sodyum kanallarının açılma olasılığı o kadar yüksektir. Sodyum kanallarının açık olma olasılıkları test potansiyelinin değeri ile değişir. Aynı zamanda depolarize adımı anında, zaman ile Aksonun başlangıç segmentinde ve ranvier düğümünde N_k tane sodyum kanalı vardır.

Daha önceden tek bir sodyum kanalından akan birimsel sodyum akımının üçgen şekline sahip olduğunu görmüştük. Makroskopik sodyum akımı ise binlerce kanalın meydana



Şekil 21. Voltaj kapılı sodyum kanalının açılma olasılığının zamana ve voltaja bağımlı olması
 a) Depolarize edici bir adıma tepki olarak -120 mV'luk tutma potansiyelinden potansiyelleri gösterir
 b) Depolarizasyona karşılık olarak bir kanalın zamana bağımlı açılma olasılığının ($P(t)$) elde edilmesi (her bir voltajda 64 ile 2000 şeklinin ortalaması alınır) [7].

getirdiği sodyum akımıdır. Verilen bir potansiyel için ortalama içe akan sodyum akımı hızlı yükselen bir faza sahiptir ve $t=1,5$ msn'de bir peak gösterir. Peak sodyum kanallarının

çoğunun açıldığı zamana karşılık gelir. Bundan dolayı ortalama akım zaman ile bozulur. Çünkü sodyum kanallarının açık durumda olma olasılıkları düşüktür (sodyum kanallarının inaktivasyonundan dolayı). Sodyum kanalları, tam olarak aynı zamanda inaktif hale getirilemezler. Bu ortalama makroskopik sodyum akımının dereceli olarak azalmasını açıklar. Ortalama akım üçgen şekline sahip değildir. Çünkü sodyum kanalları aynı gecikme ile açılmazlar ve aynı zamanda inaktif olmazlar.

Ortalama makroskopik sodyum akımı aynı potansiyelde, aynı tip hücrelerden kaydedilen makroskopik sodyum akımı ile benzer zaman dönemine sahiptir. Buna rağmen 300 sodyum kanalından elde edilen ortalama akım, zaman döneminde bazı açılar gösterir. Buna ters olarak makroskopik kaydedilen sodyum akımı düzdür. Verilen bir potansiyel için her bir t anındaki I_{Na} değeri:

$$I_{Na} = N_k P(t) \cdot i_{Na} \quad (35)$$

olacaktır. Burada

N_k : Kaydedilen zaradaki sodyum kanallarının sayısıdır

$P(t)$: Sodyum kanalının t anındaki açık olma olasılığı: bu zar potansiyeline ve kanalın açılması ve inaktif oran sabitine bağlıdır.

i_{Na} : Birimsel sodyum akımıdır.

$N_k P(t)$: t zamanında açık sodyum kanallarının sayısıdır.

$I_{Na}-V$ bağıntısı çan eğrisi şekilli iken, $i_{Na}-V$ bağıntısı lineerdir. Birimsel sodyum akımının genliği depolarizasyon ile lineer bir şekilde azalır (Şekil 22). Buna ters olarak $I_{Na}-V$ bağıntısı lineer değildir. Makroskopik sodyum akımı çan eğrisi şeklindedir.

Aktivasyon, depolarize edici voltaj adımına karşılık makroskopik akımın başladığı bir değerdir.

1.16. Eşik Noktası

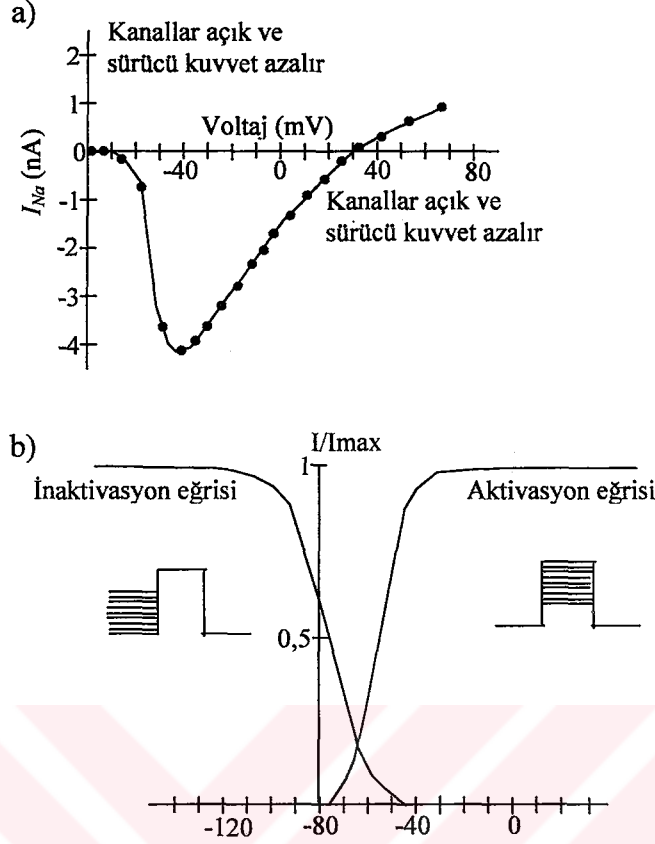
Depolarize edici voltajlara tepki olarak bir makroskopik akım meydana getiren değer aktivasyondur. -70 mV'dan $+20$ mV'a kadar depolarize edici gerilimler, -80 mV'luk tutma potansiyelinden uygulandı. Her bir test potansiyelindeki peak akımının en büyük peak akımına oranı ($I_{Na}/I_{Na \max}$) test potansiyeline göre çizildi. I_{Na} aktivasyon şekli göz önüne getirilebilir (Şekil 23-(b)). Sodyum kanalının aktivasyon eşik noktası -60 mV'dur.

Bir akımın inaktivasyonu, sürdürülen bir depolarizasyon anında bu akımın bozulmasıdır. I_{Na} -90 mV'da inaktif olmaya başlar ve -50 mV'da tamamen inaktif olur. Dinlenme zar potansiyeli -80 mV civarındadır. Bazı sodyum kanalları dinlenme anında zaten inaktiftirler. Sodyum kanalları potasyum iyonlarına çok az geçirgendir. Bu yüzden ancak akımın %4'ü potasyum iyonları tarafından taşınır.

Aksonun başlangıç segmentindeki veya ranvier düğümündeki sodyum kanallarının miktarının fonksiyonu, 0 mV'un üstünde zarın depolarizasyonunun kısa ve ani olmasını sağlamaktır. Sodyum kanallarının hızlı aktivasyonu depolarizasyon fazının hızlı olmasına neden olur. Eşik noktasındaki depolarizasyona tepki olarak, aksonun başlangıcındaki kapalı sodyum kanalları açılır. Birkaç açık sodyum kanalı içinden geçen sodyum iyonları zarı daha fazla depolarize eder ve bundan dolayı diğer sodyum kanallarının açılmasını tetikler(Şekil 24). Sonuç olarak, sodyum iyonlarının akışı artar, zarı daha fazla depolarize eder ve segmentteki diğer tüm kanallar (N) açılıncaya kadar bu devam eder. Şekil 24'deki depolarizasyon fazı onun peakindedir. Sodyum kanalları depolarizasyon ile açılır ve açıldıkları zaman zar depolarizasyonuna yardım ederler ve bundan dolayı kendi aktivasyonlarına yardım ederler. Sodyum kanalları açıldığı zaman, bu kanallar inaktif olmaya başlarlar. Bundan dolayı zar depolarizasyon olmasına rağmen sodyum iyonlarının akışı hızla azalır. Bundan dolayı; sodyum bağımlı aksiyon potansiyeli, bir dürtüdür ve bir düzlük fazı göstermezler. İnaktivasyon çok önemli bir koruyucu mekanizmadır. Çünkü inaktivasyon zehirli sürekli potansiyeli engeller [7].

1.17. K^+ Kanallarının Aktivasyonu

Sodyum bağımlı aksiyon potansiyelinin repolarizasyon fazı sodyum kanallarının inaktivasyonundan sonuçlanır ve kısmen potasyum kanallarının aktivasyonu ile sonuçlanır. Potasyum akımı canlıdan canlıya farklılık gösterir. Örneğin mürekkep balığının aksonunda dürtü repolarizasyonunda çok önemli rol oynarken, memelilerin çevresel sinirlerinde bu akım hemen hemen yoktur. Buna rağmen mürekkep balığı aksonunun ve memelilerin sinirlerinin aksiyon potansiyelleri aynı zaman süresine sahiptirler. Çünkü memelilerin aksonlarındaki sodyum akımları kurbağanın aksonundakinden iki veya üç kez daha hızlıdır. Ek olarak kaçak potasyum akımları memeli aksonlarında önemlidir.



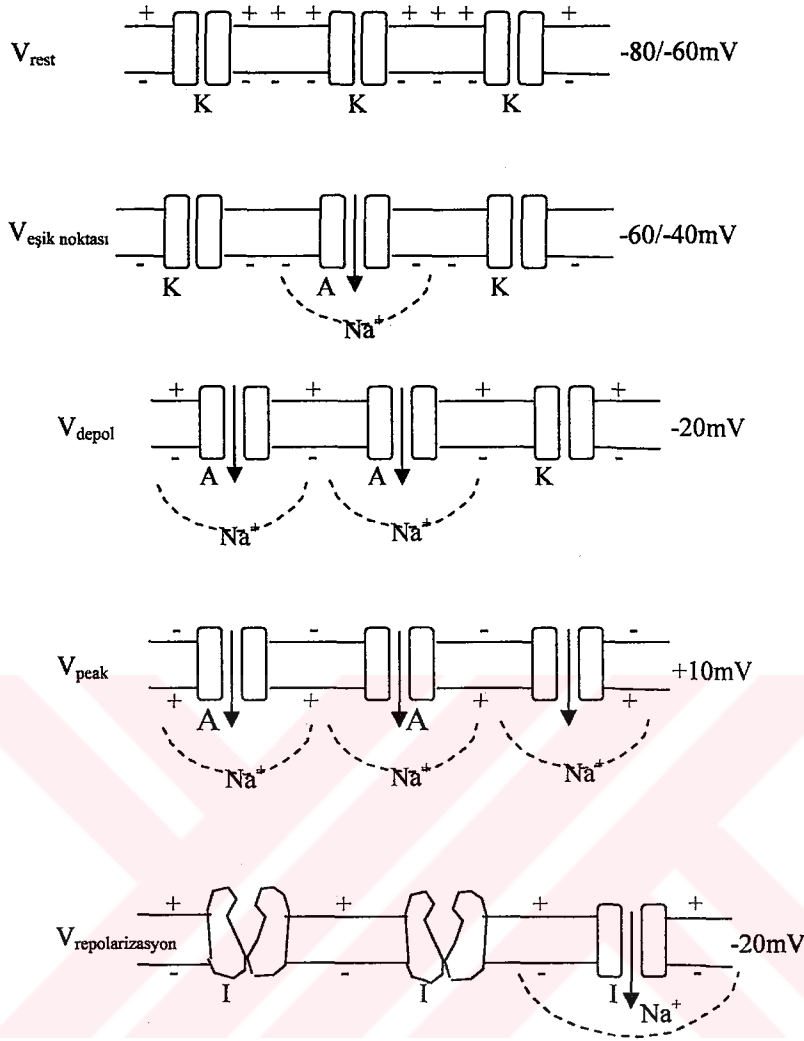
Şekil 23. Makroskobik voltaj kapılı Na^+ akımının aktivasyon ve inaktivasyon özellikleri

- I_{Na} -V bağıntısı -40 mV'da bir peak ile ve +30 mV'da bir reversel potansiyel ile şekli
- Aktivasyon (sağdaki şekil) ve inaktivasyon (soldaki şekil) dokuz farklı deneyden elde edilmesi [7].

1.17.1. Potasyum Kanallarının Yapısı

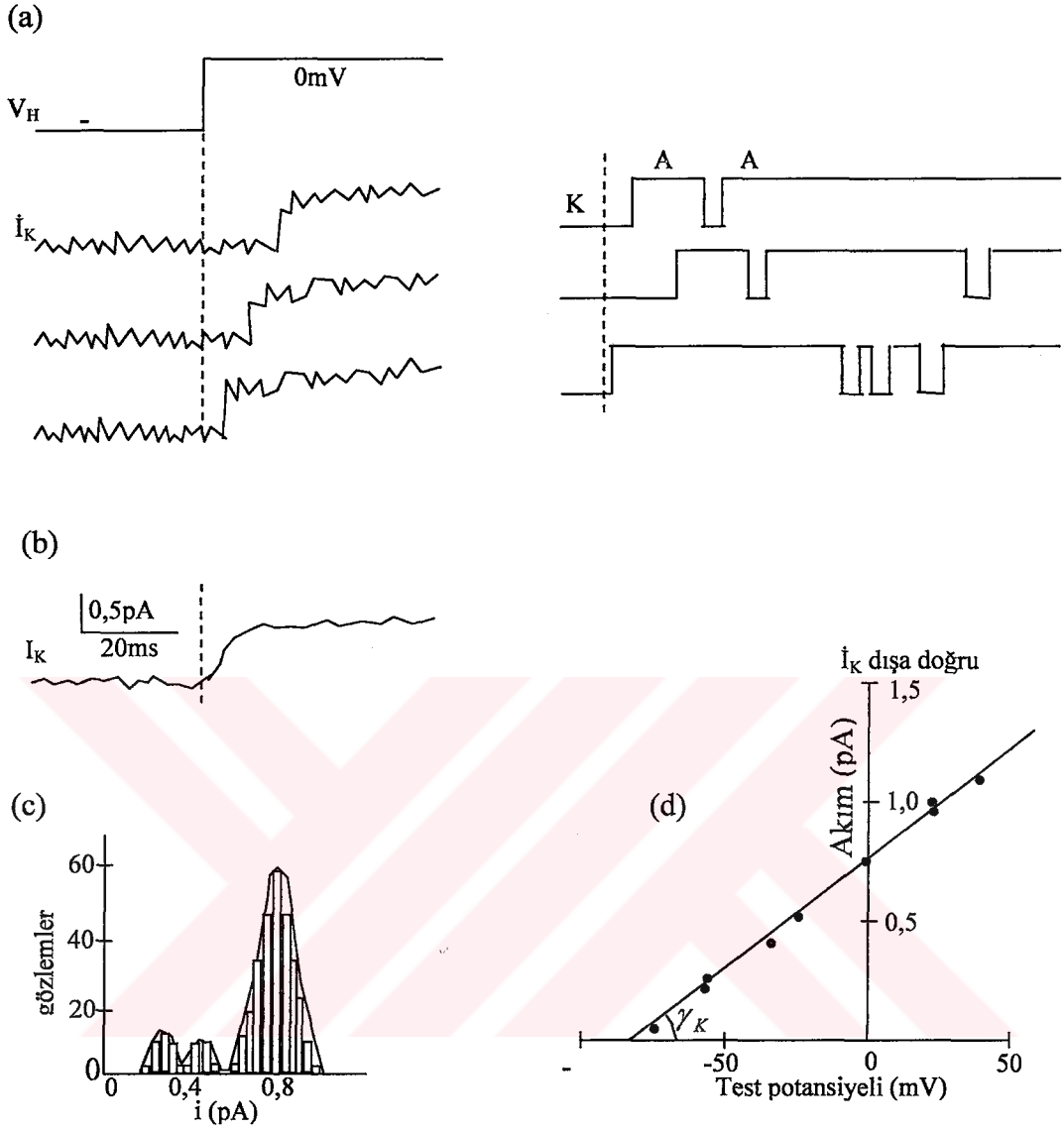
Potasyum kanalları, çok çeşitli iyon kanal tipi gösterirler. Bu kanallar bir kez tekrarlanan α alfa alt birimi ve yardımcı β alt birimlerinden oluşur. Voltaj kapılı potasyum kanalları fizyolojik özelliklerine göre iki önemli guruba ayrılırlar:

- Gecikmiş düzelticiler bir gecikmeden sonra zar depolarizasyonunu takip ederek aktif olur ve yavaşça inaktif olurlar.
- A tipi kanallar hızlı aktif olurlar ve hızlı inaktif olurlar.



Şekil 24. Voltaj kapılı sodyum kanallarının farklı durumlarının, sodyum bağımlı aksiyon potansiyelinin, farklı fazları ile ilişkisi

Her iki tip potasyum kanalında aksiyon potansiyelinin repolarizasyonunda önemli rol oynar. Zar depolarizasyonu gecikmiş düzeltici kanalın ayarlanabilir değişimini açık duruma doğru destekler. Gecikmiş düzeltici kanalın fonksiyonu bir gecikme ile beraber zar depolarizasyonunu potasyum iyonlarının çıkışı olarak dönüştürmektir. Gecikmiş düzelticinin kapı davranışı sodyum kanalından farklıdır. Burada akımın üçgen palsı tüm depolarizasyon adımı kısa kesilmeler ile sürer (akım sıfıra geri dönme esnasında). Bu, gecikmiş düzeltici kanalların açıldığını, kısa bir an kapandığını ve depolarizasyon fazı esnasında bir çok defa tekrar açıldığını gösterir: gecikmiş düzeltici kanallar saniyeler içinde inaktif olmazlar. Bir diğer farklılık gecikmiş düzelticinin açılma gecikmesi sodyum kanallarınınkinden çok daha uzundur. Hatta büyük zar depolarizasyonları için bile



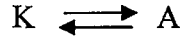
Şekil 25. Temel gecikmiş düzeltici akımın karakteristikleri

- Dışa giden akımların ardışık taramalarına tepki olarak -60 mV'dan 0 mV'a depolarize edici adımlar
- a'daki gibi 70 temel akımdan ortalama akım
- Test potansiyeli 0 mV'da dışa giden temel akımların genlik histogramlarının kayıtları
- Tek bir kanal akım-voltaj ilişkisi (i_K -V) [7].

(ana gecikme 4 ms, Şekil 25-(a)) aynı depolarizasyon palsı her 1-2 s'de uygulandığında, kanal açılmasının gecikmesinin değişken olduğu (1-10 ms) fakat kapı özelliklerinin aynı olduğu gözlenir: kanal tüm depolarizasyon adımı boyunca açılır, kısa bir an kapanır ve tekrar açılır (Şekil 25-(a)) [7].

1.17.2. Gecikmiş Düzeltici Kanalın Açılma Olasılığı

Ortalama açılma zamanı τ_o 4,6 ms'dir. Kapalı olma zamanı 1,5 ms'dir. Depolarizasyon pılsı esnasında; (0 mV'da) gecikmiş düzeltici kanal açık durumda kapalı durumdan daha fazla zaman harcar: 0 mV'da bu kanalın ortalama açılma olasılığı yüksektir ($\rho_o = 0.76$).



Şekil 26. Gecikmiş düzeltici kanalın durumları

Zar depolarizasyonu bir gecikme ile tetikleyerek bu kanalı kapalı durumdan açık duruma geçirir. Gecikmiş düzeltici milisaniyeler içerisinde aktif olur. sodyum kanalları ise milisaniyeden daha kısa zamanda aktif olur. Açıktan kapalı duruma geçiş; zar hala depolarize halde olsa da sık sık meydana gelir. Bu aynı zamanda zar repolarizeyken de meydana gelir.

1.17.3. K^+ Kanalının İletkenliği

Açık durumdaki bir kanalın birim akımının genliği ve zaman harcaması, depolarizasyon ile artar. Birim potasyum akımının ana genliği zar test potansiyeli ile çizildiği zaman, lineer bir I_K/V bağıntısı elde edilir (Şekil 25-(d)). Bu lineer I_K/V bağıntısı (-50 ve +20 mV arasında) aşağıdaki denklem ile ifade edilir:

$$i_K = \gamma_K (V_m - E_K) \quad (36)$$

V_m : Zar potansiyelidir

E_K : Potasyum akımının reversal potansiyelidir

γ_K : Tek gecikmiş düzeltici potasyum kanalının iletkenliğidir

Lineer geri bilinenden bilinmeyeni tahmin ile, reversal potansiyel değeri -90/-80 mV civarında bulunur. Bu değer Nernst denkleminden elde edilen E_K değerine yakındır. Bu şu

anlama gelir, -80 mV'dan daha depolarizasyonlu potansiyeller (fizyolojik şartlara karşılık gelir) potasyum akımı dışı doğrudur. Daha hiperpolarize potansiyeller için potasyum akımı içe doğrudur. Lineer I_K/V grafiğinin eğimi γ_K 'dır. Bu değer herhangi bir zar potansiyeli için sabit bir değere sahiptir. Bu değer 10 ile 15 pS arasında değişir.

1.17.4. Makroskobik Gecikmiş Düzeltici K^+ Akımı, I_K

Steady state durumunda tüm hücrenin akım genliği aşağıdaki gibidir:

$$I_K = N_k \rho_o i_K \quad (37)$$

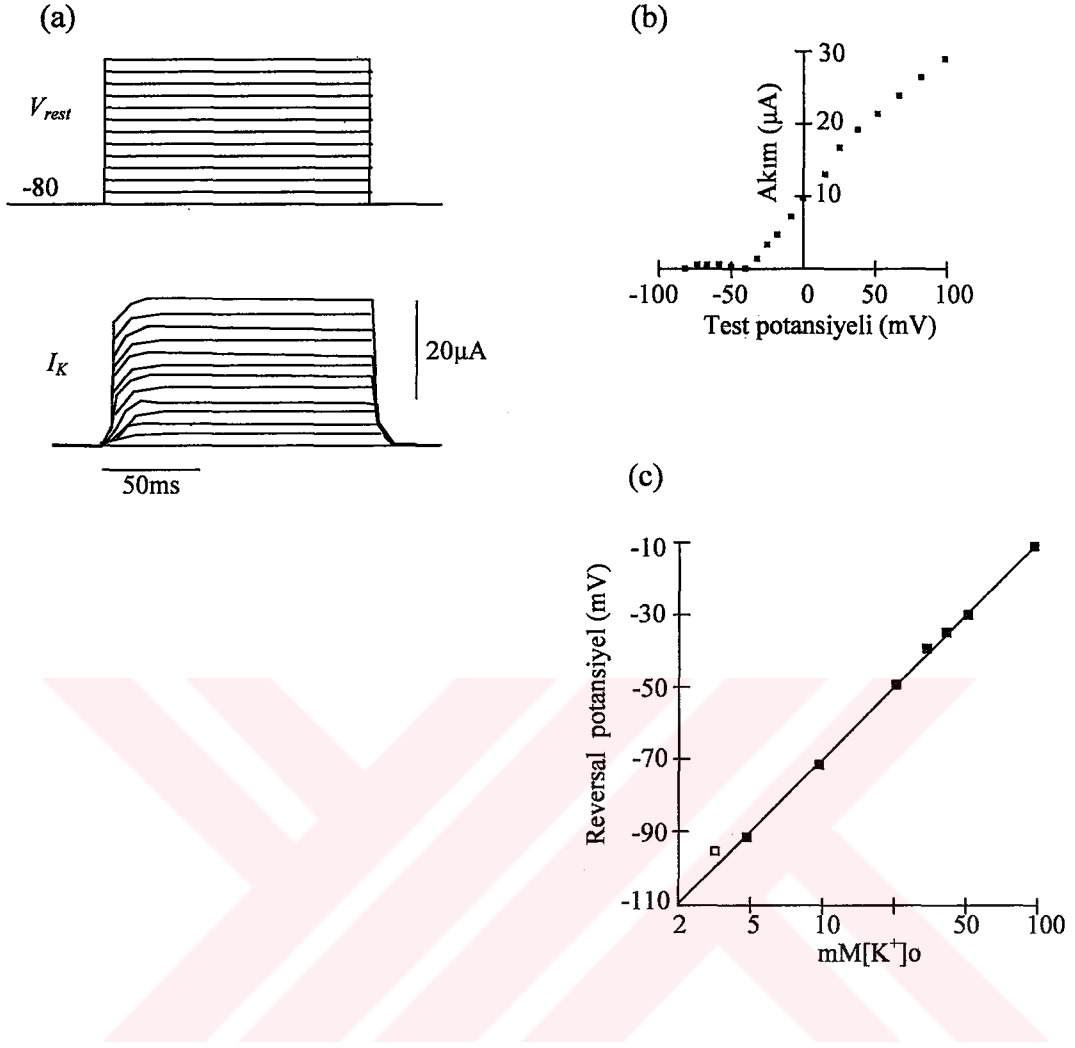
N_k : Gecikmiş düzeltici kanalların sayısı

ρ_o : Steady state durumundaki açık olma olasılığı

i_K : Temel akım

Açık kanalların sayısı $N_k \rho_o$ depolarizasyon ile artar, I_K 'da artar. I_K/V bağıntısı şunu gösterir ki, tüm hücre akımı voltaj ile bir eşik noktasından (burda yaklaşık -40 mV) lineer olarak değişir (Şekil 27-(b)). Zar eşik noktasından daha hiperpolarize olduğu zaman çok az kanal açıktır ve I_K sifıra eşittir. Zar potansiyeli eşik noktasından daha fazla depolarize ise I_K ρ_o 'a bağlıdır. ρ_o maksimum olduğunda, I_K lineer olarak depolarizasyon ile artar. Çünkü bu sadece sürücü kuvvete bağlıdır.

Açılmalarındaki gecikmeden dolayı, gecikmiş düzeltici kanallar Na^+ iyonlarının açık voltaj kapılı kanalların içersinden girmeleri ile zar depolarizasyonda olduğu zaman açılır (Şekil 28). Bundan dolayı potasyum iyonlarının çıkışı sodyum iyonlarının girişi ile aynı zamanda meydana gelmez (Şekil 29). Bu sodyum iyonlarının girişine tepki olarak zara ilk depolarizasyona izin verir ve daha sonra potasyum iyonlarının akışının sonucu olarak repolarizasyona izin verir.

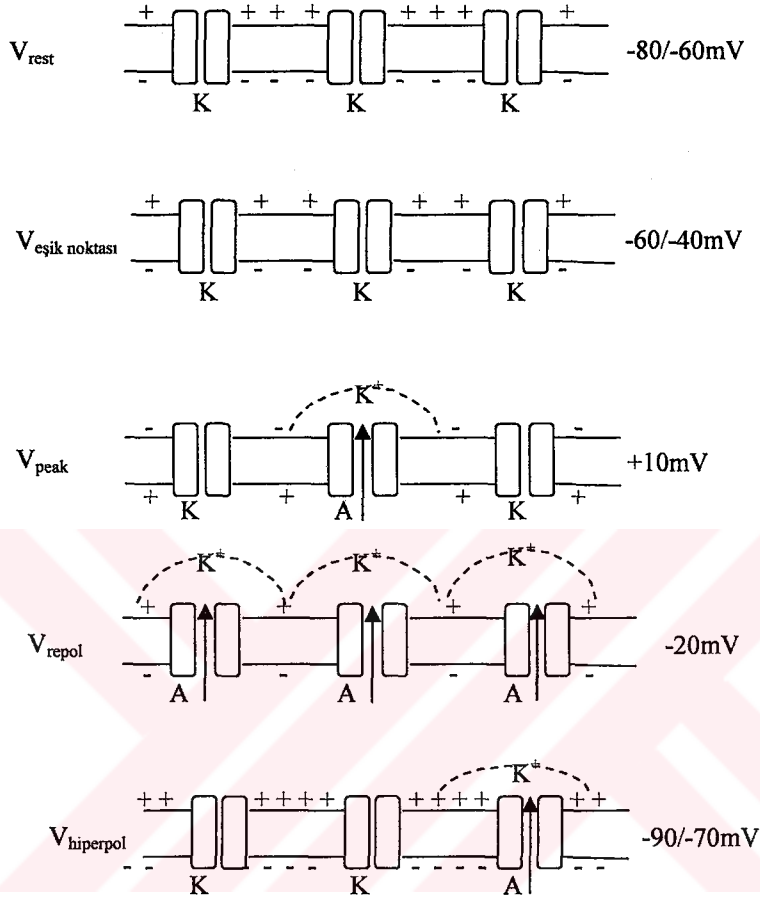


Şekil 27 . Gecikmiş düzeltici K⁺ akımının karakteristikleri

- 80 mV'luk tutma potansiyelinde her 2 sn'de verilen artan genliklerin depolarize edici adımlarına cevap olarak , artan genlikli inaktif olmayan dışa doğru akım kaydedilmesi
- Steady state durumundaki akımın genliği test potansiyeline karşılık çizimi
- Makroskobik akımın reversal potansiyellerinin değeri K⁺ iyonlarının hücre dışı konsantrasyonu karşısında yarı logaritmik skalada çizimi [7].

Na⁺ bağımlı aksiyon potansiyelleri (kısa sürelerinden dolayı) aynı zamanda dürtü olarak adlandırılırlar. Sodyum dürtüleri sabit bir genliğe ve süreye sahiptirler. Akson boyunca yeterli yoğunlukta bulunan voltaj bağımlı Na⁺ kanalları aksiyon potansiyelinin ateşlenmesine izin verir. Bir aksiyon potansiyeli başladıktan sonra ikinci bir aksiyon potansiyeli başlamaz veya düşük genlik ile başlar. Buna “zarın refraktory periyodu” adı verilir. Bu Na⁺ kanallarının inaktivasyonu ile sonuçlanır. Çünkü sodyum kanalları

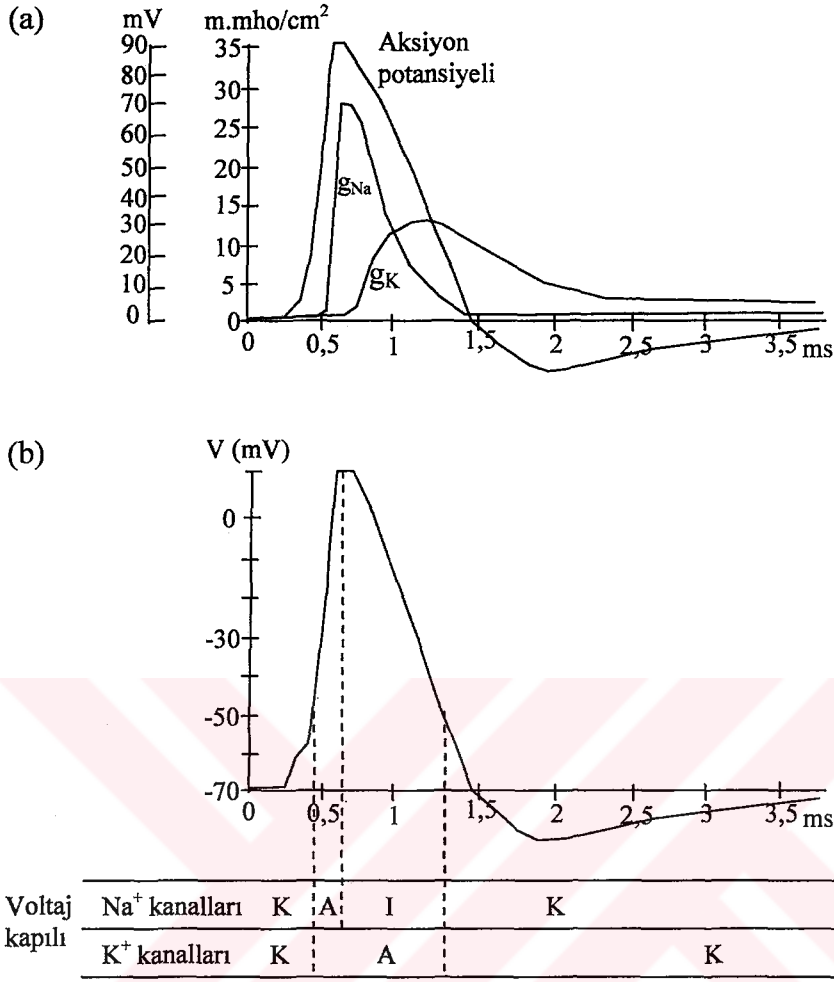
inaktivasyondan hemen düzelmezler, bunlar hemen yeniden açılmazlar. Bunun anlamı ilk aksiyon potansiyeli maksimum genliğine eriştiğinde, bu kanalların tamamen inaktivasyonu



Şekil 28. Na^+ bağımlı aksiyon potansiyelinin farklı fazları ile bağlantılı olarak gecikmiş düzeltici K^+ kanallarının durumları

için gereken zaman periyodundan önce tekrar açılmayacaklardır. Bu mutlak refractory periyottur ve milisaniye mertebesindedir. Daha sonra sodyum kanalları inaktivasyondan kendine gelecektirler ve bazıları ikinci depolarizasyona tepki olarak tekrar açılacaklardır. Bu bağlı refractory periyottur. Bu periyot başlangıç aksonal segmentteki veya düğümdeki tüm sodyum kanalları inaktif olduklarında biter. Bu zarı sürekli depolarize olmaktan korur ve ayrı aksiyon potansiyellerinin başlangıcına imkan tanır.

Na^+ bağımlı aksiyon potansiyelinin rolü, zayıflama olmadan akson terminallerinin zarında kuvvetli bir depolarizasyon yaymaktır. Bu depolarizasyon yüksek eşikli voltaj kapılı Ca^{2+} kanallarını açar. Ca^{2+} iyonlarının akson terminallerine girişi neurotransmitter yayılımını tetikler [7].



Şekil 29. Na⁺ bağımlı aksiyon potansiyeli sırasındaki Na⁺ ve K⁺ kanallarının açılıp kapanması

- a) Aksiyon potansiyeline Na⁺ (γ_{Na}) ve K⁺ (γ_K) iletkenliklerinin katkısı
 b) Aksiyon potansiyelinin akışı esnasındaki Na⁺ ve K⁺ voltaj kapılı kanallarının durumları

1.18. Ca²⁺ Aksiyon Potansiyellerinin Voltaj Kapılı Kanalları

Bir önceki bölümde Na⁺ bağımlı aksiyon potansiyelinin aksonlardan yayılımı açıklandı. Burda aksiyon potansiyelinin diğer iki tipi açıklanacaktır.

- 1- Akson terminallerindeki veya kalp kas hücrelerindeki Na⁺/Ca²⁺ bağımlı aksiyon potansiyelleri. Örneğin burada Ca²⁺ girişinden ve hücre içi Ca²⁺ konsantrasyonunun artışından sorumludur.

- 2- Ca^{2+} bağımlı aksiyon potansiyeli beyincik purkinje hücrelerinin dallarında ve endokrin hücrelerinde mevcuttur. Purkinje hücrelerinin dallarında zarı depolarize ederken endokrin hücrelerinde Ca^{2+} girişi hormon salgısını tetikler.

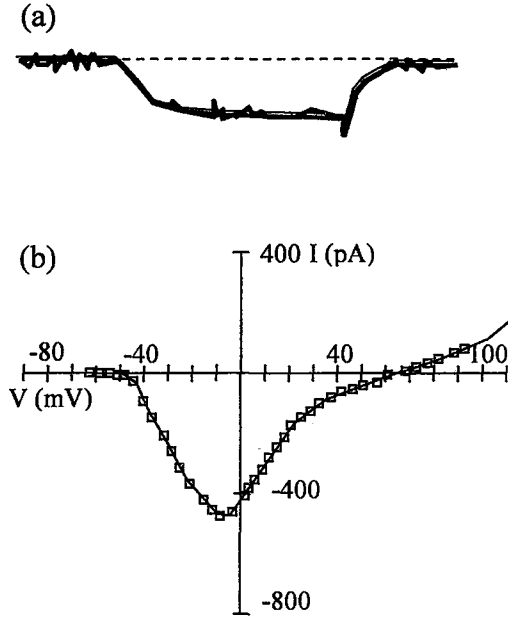
Bazı hücrelerde (kalp karıncık kas hücrelerinde ve akson terminallerinde) aksiyon potansiyelleri başlangıç peakini takip eden bir düzlük ile Na^+ dürtülerinden daha uzun süreye sahiptirler. bunlar $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ bağımlı aksiyon potansiyelleridir. Bazı dal ve endokrin hücrelerinde ise aksiyon potansiyelleri küçük bir genliğe ve uzun bir süreye sahiptirler. Bunlar Ca^{2+} bağımlı aksiyon potansiyelleridir. Tüm aksiyon potansiyelleri zar depolarizasyonuna cevap olarak başlar. Na^+ , $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ ve Ca^{2+} bağımlı aksiyon potansiyelleri depolarizasyonları ve repolarizasyon fazları için sorumlu olan voltaj kapılı kanalların tipleri bakımından farklıdır.

Voltaj kapılı Ca^{2+} kanallarının bu aksiyon potansiyelleri yüksek eşik noktasında aktif olan Ca^{2+} kanallarıdır. Bu kanalların üç ana tipi vardır: L tipi (L uzun süre kalan), N tipi ve P tipi (P purkinje hücreleri için). L, N, ve P tipi Ca^{2+} kanalları zar potansiyeli -20 mV 'da iken açılırlar. Bu kanallar yüksek eşik noktası olan Ca^{2+} kanallarıdır. Depolarize edici voltaj esnasında t anında makroskobik L, N ve P tipi Ca^{2+} akımları aşağıdaki denkleme eşittir:

$$I_{Ca} = NP_t i_{Ca} \quad (38)$$

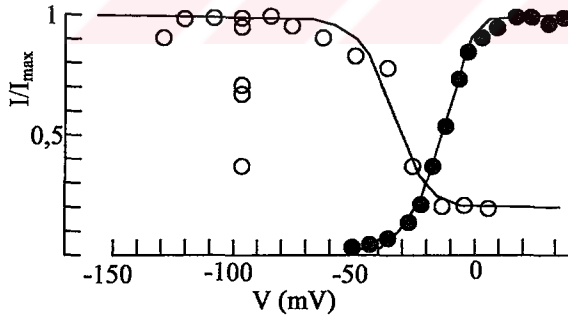
Buradaki N, L, P veya N kanallarının sayısıdır. P_t , t anındaki depolarizasyonda bu kanalların açık olma olasılıklarıdır. NP_t , t anındaki depolarizasyondaki açık kanalların sayısıdır. i_{Ca} , N, P ve L kanallarının birim akımlarıdır.

Purkinje hücresindeki P akımı -20 mV civarında yarı aktiftir. Ca^{2+} bağımlı aksiyon potansiyellerinin repolarizasyon fazı K^+ akımlarının I_K ve $I_{K(\text{Ca})}$ 'nın aktivasyonu ile sonuçlanır. Kalsiyum dürtü repolarizasyonu gerektiren K^+ akımları gecikmiş düzelticileri (I_K) ve Ca^{2+} aktif K^+ akımlarıdır ($I_{K(\text{Ca})}$). Ca^{2+} aktif K^+ akımları büyük K (BK) kanalları ve küçük K (SK) kanalları olarak sınıflandırılırlar. Büyük K kanalları yüksek iletkenliğe sahiptirler (100-250 pS, K^+ konsantrasyonuna bağlıdır) ve voltaja ve Ca^{2+} iyonlarına hassastırlar. Küçük K kanalları küçük iletkenliklere sahiptirler (10-80 pS, K^+ konsantrasyonuna bağlıdır). Büyük ve küçük K kanalları K^+ iyonlarına Na^+ iyonlarından çok daha seçicidirler ve bu kanallar sitoplazmik Ca^{2+} iyonlarının konsantrasyonunun artması ile aktif olurlar.



Şekil 30. P tipi makroskobik Ca^{2+} akımı

- 80 mV'luk holding potansiyelinden -20 mV'luk depolarizing faza cevabı olan P akım kaydı
- P akımının I/V bağıntısı [7].



Şekil 31. P tipi Ca^{2+} akımlarının aktivasyon ve inaktivasyon eğrileri (İnaktivasyon şekli boş daireler, aktivasyon şekli dolu dairelerdir) [7].

Aktivasyon şekli için:

$$I = I_{\max} \left(1 + e^{\left(\frac{V_1 - V}{\frac{k}{2}} \right)^{-1}} \right) \quad (39)$$

İnaktivasyon şekli için:

$$I = I_{\max} \left(1 + e^{\left(\frac{V - V_1}{\frac{k}{2}} \right)^{-1}} \right) \quad (40)$$

akım bağıntıları yazılabilir. $V_{\frac{1}{2}}$, I akımı yarı aktif durumda iken ($I=I_{\max}/2$, $V_{\frac{1}{2}}=-22$ mV iken) veya yarı inaktif iken ($I=I_{\max}/2$, $V_{\frac{1}{2}}=-34$ mV iken) voltaj değeridir.

L, N ve P tipi kanallar yüksek eşik noktalı Ca^{2+} kanallarıdır. Bu oldukça yüksek zar depolarizasyonuna cevap olarak aktif oldukları anlamına gelir. Sinir hücrelerinde ve kalp kas hücrelerinde dinlenme zar potansiyeli $-80/-60$ mV civarındadır. Bundan dolayı $40-60$ mV'luk depolarizasyon yüksek eşikli Ca^{2+} kanallarını aktif etmek için gereklidir. Bu depolarizasyon genellikle Na^+ dürtülerinden meydana gelir. Na^+ bağımlı aksiyon potansiyeli akson boyunca yayılırken, N veya P tipi Ca^{2+} kanallarının aktivasyonu için eşik noktası potansiyeline zarı depolarize eder. Bu bir $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ bağımlı aksiyon potansiyelinin başlangıcıdır. Beyincikteki purkinje sinirlerinde biraz daha farklıdır: dalsal P tipi Ca^{2+} kanalları büyük EPSP'ler tarafından açılır. Bunun sonucu olarak Ca^{2+} bağımlı aksiyon potansiyelleri başlar ve dallar içersinden hareket eder.

Bazı iyonlarda Ca^{2+} girişi elektriksel aktivitelerin değişik şekillerinin üretilmesine neden olur. Bu aktivitelere örnek olarak dalsal Ca^{2+} dürtüleri (purkinje hücre dallarında) ve Ca^{2+} hassas kanallarının aktivasyonu (örneğin Ca^{2+} aktif K^+ veya Cl^- kanalları) verilebilir. Ama Ca^{2+} bağımlı aksiyon potansiyellerinin genel rolü, yerel ve geçici hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonunun artırılmasıdır. Ca^{2+} iyonlarının hücre içine girmesi ile beraber Ca^{2+}

konsantrasyonu 10^{-7} 'den 10^{-4} M'e artar. Bu artış Ca^{2+} bağımlı hücre içi olayları tetikleyecektir.

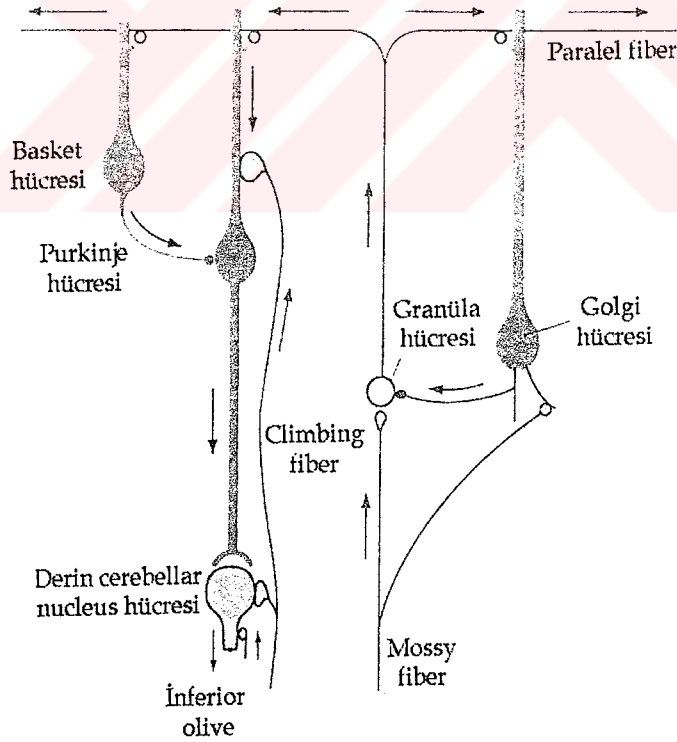
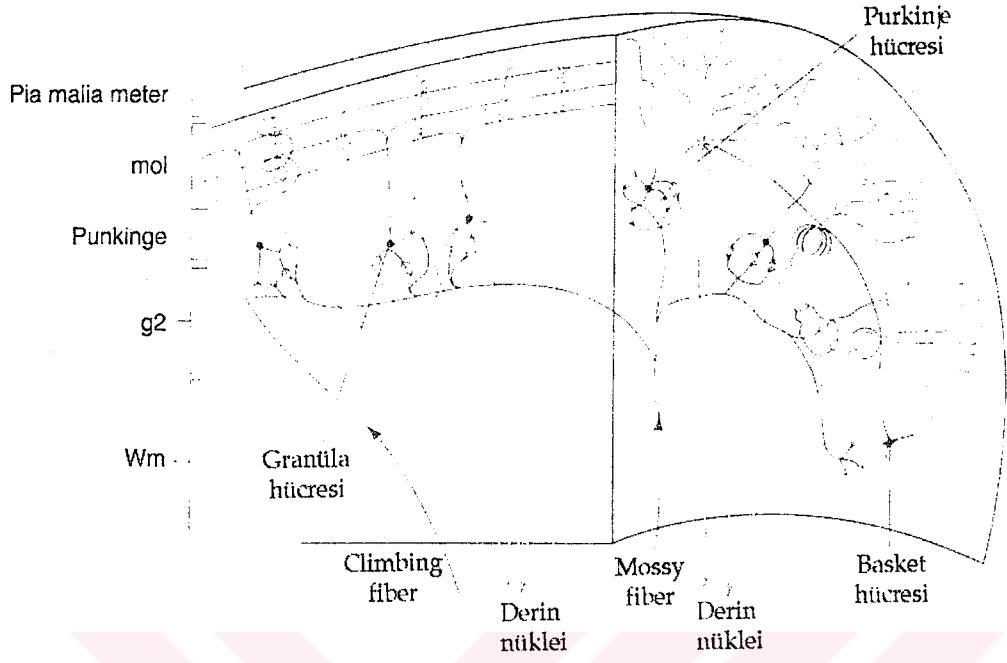
Aksiyon potansiyellerinin voltaj kapılı Na^+ , K^+ ve Ca^{2+} kanalları benzer yapıya sahiptirler ve hepsi zar depolarizasyonu ile aktif olurlar. Na^+ , Na^+/Ca^{2+} ve Ca^{2+} aksiyon potansiyelleri benzer yapıya sahiptir: artı iyonların içeri akışı ile (Na^+ , Ca^{2+}) depolarizasyon fazı meydana gelir, K^+ iyonlarının dışarı akması ile beraber Na^+ veya Ca^{2+} kanallarının inaktivasyonundan repolarizasyon fazı meydana gelir. Buna rağmen aksiyon potansiyelleri en azından bir farklılığa sahiptir. Na^+ bağımlı aksiyon potansiyelleri var veya yoktur. Buna zıt olarak Ca^{2+} bağımlı aksiyon potansiyelleri derece derecedir. Na^+ bağımlı aksiyon potansiyelleri uzak mesafelere zayıflama olmadan yayılır. Bilgiyi somanın başlangıç segmentinden akson terminallerine iletir. Burada Ca^{2+} bağımlı aksiyon potansiyellerini tetikler. Ca^{2+} bağımlı aksiyon potansiyellerinin genel rolü yerel, dereceli ve geçici Ca^{2+} girişini sağlamaktır.

1.19. Beyincik

1.19.1. Yosunsu Lifler

Beyinciğe giren iki girişten birini yosunsu lifler oluşturur. Bir çok farklı bölgedeki giriş bilgileri yosunsu lifler yolu ile beyinciğe girer. Bazı yosunsu lifler bilgiyi vestibular (giriş) sisteminden veya reticular oluşumdan veya her ikisinden taşırlar. Diğerleri cerebellar korteksten gelen bilgiyi ponlar yoluyla taşırlar. Yosunsu lif sistemi kaslardaki, eklemlerdeki ve derideki çeşitli alıcı organlardan bilgiyi iletirler. Ön spinal cerebellar alandan olan yosunsu lifler hemen hemen sadece golgi tendon organı bilgisi ile sınırlandırılmışlardır. Ön alan lifleri tüm eklemler organlarının hareketinin büzülmesi ve direniş göstermesi arasındaki kas büzülme ve birbirini etkileme sinyal sahası olarak görünür. Diğer yosunsu lifler deri basınç alıcıları ve eklem alıcılarından bilgi taşırlar. Kaslar tamamen gevşemiş olduğu zaman çoğu yosunsu lif üzerinde sürekli kendiliğinden saniyede 10 sn ile 30 sn arasında olan bir ateşlemeler vardır [12].

Yosunsu lifler beyinciğe girerler ve korteksin granüler tabakasının başından sonuna kadar dallanma yaparlar. Tek bir yosunsu lif dallarını iki veya daha fazla yapraksı bölge içine gönderebilir. Bu dallar yapraksı bölgenin içinden geçerek yapraksı bölgenin yanlarındaki granüler tabakanın içine ek dallar yayarlar. En sonunda yapraksı bölgenin



Şekil 32. Beyinciğin yapısı [12].

başında dallanma sona erer. Yosunsu lifin her bir dalı büyük kollu şamdan şeklinde dallanma ile sonlanır. Bu şamdan şeklindeki dallarda yosunsu rozet olarak isimlendirilen sinaptik alanlar bulunur. Bu rozetler ile tek bir yosunsu lif arasındaki minimum uzaklık 10-100 μ m'dir. Beyinciğin granüler tabakasına giren her bir yosunsu lifin 20 den 50 ye kadar veya daha fazla rozet ürettiği tahmin edilmektedir. Bu yüzden tek bir yosunsu lif onun tüm dallarını düşünürsek birkaç yüz rozet üretebilir. Yosunsu rozetler, uyarıcı kontak bölgeleridirler. Granüla dallarına bağlantı yaparlar. Yosunsu lif aynı zamanda intracerebellar çekirdeklerin içine aynı eğilimli bağlantı yapar. Burada da nükleer hücre ile uyarıcı sinaptik bağlantı yapar [12].

1.19.2. Granüla Hücreleri

Beyindeki sayısı en çok olan hücreler granüla hücreleridir. İnsanda sadece beyincikte $3 \cdot 10^{10}$ tane olduğu tahmin edilmektedir. Granüla hücreleri, bir ile yedi arasında ortalama olarak dört dala sahiptirler. Bu dallar 10 ile 30 μ m uzunluğundadır ve yosunsu rozetlerinde pençe şeklinde küçük dallanmalar ile sonlanırlar. Yüksek derecede olasılık dışı olarak granüla hücreleri aynı yosunsu lifdeki iki rozet ile bağlantı kuracaktır. Bu yüzden ortalama bir granüla hücresi yaklaşık dört yosunsu lif tarafından uyarılır. Çünkü yaklaşık olarak yirmi granüla hücre dalı her bir rozet ile kontakt kuracaktır. Bunun anlamı granüla hücrelerinin sayısı yosunsu rozetlerinin sayısından yaklaşık olarak beş kat fazladır ve granüla hücreleri sayısı en az yüz veya ikiyüzelli kat yosunsu lif sayısından fazladır. Çünkü bir yosunsu lif birkaç yapraksıya girer. Burada yosunsu lif başına dört veya beş kat granüla hücresi vardır.

Her granüla hücresi bir akson çıkarır. Bu akson korteksin yüzeyine yükselir. Bu akson moleküler tabakaya eriştiği zaman T şekilli bir dallanma yapar ve yapraksı bölgenin boylu boyunca her bir yönde yaklaşık 1,5 mm yayılır. Bu lifler sık bir şekilde paketlenmiştir ve sadece yaklaşık 0,2-0,3 μ m çapındadırlar. Paralel lifler Purkinje hücreleri, sepet hücreleri, stellata hücreleri ve golgi hücreleri ile uyarıcı sinaptik kontaklar yaparlar [12].

1.19.3. Golgi Hücreleri

Golgi hücreleri geniş bir dal yayılımına sahiptir. Bu yayılım silindirik bir yapıya benzer ve yaklaşık 600μ çapındadır (Şekil 1). Bu dalsal ağaç üsteki moleküler tabakanın içine kadar erişir. Burada paralel lifler tarafından uyarılırlar ve granüler tabakanın içine iner. Burada yosunsu lifler tarafından uyarılırlar. Golgi aksonları çok sayıda dallanır ve hemen dalsal ağacı altında bulunan granula hücreleri yaklaşık yüz bin kez bastırıcı etkide bulunur. En az bir golgi hücresi her bir granula hüccesine bastırıcı etkide bulunur. Golgi aksonları yosunsu rozetleri üzerinde sona ererler ve bu noktada granula hüccelere inhibitör etkide bulunurlar. İki veya daha fazla golgi hücresi sık sık tek bir granula hüccesini inhibe etmesi için komşu golgi hüccelerinin akson dallanmaları çok sayıda üst üste binerler. Üst üste binme alanları Şekil 3'te gösterilmektedir.

Golgi hüccelerinin dalsal yayılımının büyüklüğü Şekil 1 ve 3'te gösterildiği gibi bazı belirsizliklerin işareti vardır. Golgi hüccelerinin dalsal yayılımı, purkinje hüccelerinininkinden biraz daha fazladır ($250-300 \mu$).

1.19.4. Purkinje Hücceleri

Purkinje hüccesi, cerebellar korteksin tek çıkış hücceleridir. Bunlar aksonlarını derindeki cerebellar çekirdeklere gönderirler. Bunlar büyük çaplı hücre bedenine sahiptirler ($20-30 \mu m$) ve bu hücre bedeni tek bir dalsal gövdeden çıkar ve moleküler tabaka içersine çok sayıda dallanma yapar. Bu dallanma düzlemseldir ve dallar daha çok enine düzlemde uzanır. Purkinje hüccelerinin neurotransmitterları, γ aminobutrik asittir (GABA). Purkinje hücceleri iki tip uyarıcı giriş alır: tırmanan lifler (inferior olivary nucleusun aksonlarıdır), paralel lifler (cerebellar korteksteki granula hüccelerinin aksonlarıdır). Bastırıcı etkiyi içeri getiren sinirler sepet hücceleri, yıldızlı hücceleri ve golgi hücceleridir. Her bir purkinje hüccesine tek bir tırmanan lif gider. Tek bir tırmanan lif, purkinje hüccesini faaliyete geçirebilir. Granula hüccesi aksonları purkinje hüccesi ile çok farklı sinaptik kontakları şekillendirir. Moleküler tabakaya giren aksonlar iki kola ayrılır ve purkinje hüccesinin dalsal ağacının düzleminde 2 mm uzanır ve paralel lifleri oluştururlar. Paralel lifler yaklaşık elli purkinje hüccesi ile kontak kurarlar. Her bir purkinje hüccesi yaklaşık 200.000 paralel lifden uyarıcı kontaklar alırlar.

Purkinje hücresi, büyük ve çok sık bir dalsal ağaca sahiptir. Purkinje hücresinin dalsal ağacı düz bir yelpaze şeklindedir ve ölçüleri ortalama olarak boydan boya $250 \mu\text{m}$, yaklaşık $250 \mu\text{m}$ yüksekliğinde ve yaklaşık olarak $6 \mu\text{m}$ kalınlığındadır. Bu yelpazenin düz yüzeyi paralel liflere dikey olarak yerleşmişlerdir. Her bir purkinje hücresinin dalsal ağacının içine yaklaşık 200.000 paralel lifin işlediği ve her bir paralel lifin purkinje hücresinin dalları ile bir sinaptik kontak yaptığı tahmin edilmektedir. Her paralel lif purkinje hücresinin dalları ile tek bir sinaptik kontak yaparlar. Paralel lif purkinje dalsal sinaps yerlerinde paralel liflerin çapları yaklaşık $1 \mu\text{m}$ genişler ve sinaptik kesecikler ile doludurlar. Bir diken purkinje dallarından çıkar ve paralel lifin genişlemiş bölümü tarafından çevrilir.

Purkinje hücresinin eşsiz bir karakteristiği, diğer hücrelerinin dalları ile purkinje hücrelerinin dalsal ağaçları arasında hiçbir karışmanın olmamasıdır. Purkinje hücre gövdesi şekerpancarı şeklindedir ve yaklaşık $35 \mu\text{m}$ çapındadır. Purkinje hücre dalları korteksin üzerinde tek bir tabakada dağılmışlardır. Paralel liflerin yönü boyunca yaklaşık $50 \mu\text{m}$ aralıklar ile ve çarpaz yönde yaklaşık $50\text{-}100 \mu\text{m}$ aralıklar ile dağılmışlardır. Bu yüzden yelpaze şekilli dalsal ağaçlar çarpaz yönde bir bir üstüne binerler. Şekil 3 kalabalık purkinje hücre ağaçlarının üstten bir bakışı göstermektedir. Ağaçlar yaklaşık $6 \mu\text{m}$ kalınlığında ve yaklaşık $2\text{-}4 \mu\text{m}$ ile dağılmışlardır. Bu yüzden bir paralel lif her $8\text{-}10 \mu\text{m}$ 'de bir farklı bir purkinje hücrenin dalsal ağacı ile karşı karşıya gelir. Bir 3mm 'lik paralel lif yaklaşık 300 purkinje hücresi ile kontak kurar.

Purkinje hücre aksonları cerebellar korteksten tek çıkış yoludur. Bu aksonlar cerebellar çekirdek ve deiters çekirdek hücreleri ile bastırıcı sinapslar yaparlar. Ek olarak purkinje aksonları diğer purkinje hücrelerine, sepet hücrelerine, stellata ve golgi hücrelerine dönüp aksi yönde giden bağlantılar gönderir.

1.19.5. Sepet Hücreler

Sepet hücreleri düz yelpaze şeklinde dalsal ağaçlara sahiptirler. Sepet hücreleri purkinje dalsal katmanı arasında $24 \mu\text{m}$ 'lik mesafede yukarı doğru uzanırlar. Sepet dalsal ağaçlar Purkinje hücrelerinin dalsal ağaçlarından daha az yoğunluğa sahiptirler. Fakat hemen hemen aynı alanı kaplarlar. Aynı zamanda sepet hücreleri dalsal dikenler vasıtası ile paralel liflerden uyarıcı sinaptik kontaklar alırlar. Sepet hücresi dalsal dikenleri purkinje

hücreleri dikenlerinden çok ince dağılımlıdır, daha düzensiz ayrılmışlardır, daha uzundurlar ve daha incedirler. Bunlar genelde kanca şeklindedirler. Sepet hücre gövdeleri yaklaşık $20 \mu\text{m}$ çapındadır ve moleküler tabakanın alttaki üçüncü tabakasında yerleşmiştir. Sepet hücreleri purkinje hücrelerinden %15-20 daha fazla sayıdadırlar.

Sepet hücreleri aksonlarını enlemesine yayarlar, paralel lif gidiş yoluna diktirler. Bu aksonlar dallanırlar ve bu dalları yan yana aşağı doğru gönderirler. Bu dallar purkinje hücrelerinin ön aksonları etrafında kuvvetli bastırıcı sinapslar yaparlar. Bunlar aynı zamanda yukarı çıkan yan yana dalları, purkinje hücreleri dalsal ağacının içine gönderirler. Burada ilave bastırıcı sinapsları şekillendirirler. Her bir sepet hücreleri yaklaşık $1000 \mu\text{m} \times 300 \mu\text{m}$ eliptik alan üzerindeki elli purkinje hücrelerine bastırıcı etkide bulunurlar. Sepet hücreleri hemen bitişik purkinje hücrelere bastırıcı etkide bulunmazlar. Ancak iki veya daha fazla uzaktaki hücrelere bastırıcı etkide bulunurlar. Purkinje hücrelerine ise 1mm uzaklık dışındaki çarpaz yöndeakilere bastırıcı etkide bulunurlar. Bu yüzden bir purkinje hücrelerini uyaran her paralel lif uygun değildir ve aynı zamanda aynı purkinje hücreleri bir sepet hücreleri tarafından bastırıcı etki altında kalır.

1.19.6. Yıldızsı Hücreler

Yıldızsı hücrelerinin dallanmaları, sepet hücrelerine çok benzer. Akson dağılımını temel alarak iki tip yıldızsı hücreleri vardır. Yıldızsı "a" hücreleri aksonlarını hemen yakınlarındaki purkinje dalsal ağacının içine gönderir, yıldızsı "b" hücreleri aksonlarını enine yollayarak purkinje hücreleri ile bastırıcı kontaklar yaparlar. Bu kontakların büyüklüğü, şekli pozisyonları sepet hücrelerine benzer. İşlevsel olarak, sepet hücreleri ile yıldızsı "b" hücreleri arasındaki ana farklılık, yıldızsı "b" hücrelerinin daha yüksek moleküler katmanda olmaları ve daha az yan yana aksonları purkinje ön aksonlarına veya sepet bölgesine göndermesidir. Buna rağmen üsteki granüla tabakasındaki sepet hücrelerinden ortadaki veya daha üstteki moleküler tabakadaki yıldızsı "b" hücrelerine derece derece dönüşen orta seviyede bulunan biçimler ve hücre tipleri görülür. Bu yüzden sepet hücreleri ve yıldızsı "b" hücreleri yaklaşık olarak aynı fonksiyonları yerine getirdiği varsayılır. Bu fonksiyonlar arasında paralel liflerden gelen uyarıcı girişleri almak ve purkinje hücrelerine bastırıcı sinyaller göndermek vardır.

1.19.7. Tırmanan Lifler

Giriş liflerinin ikinci tipi tırmanan liflerdir. Bu lifler aynı zamanda beyinciğe girerler. Her purkinje hücresi tek bir tırmanan lif alır. Tırmanan lif olarak adlandırılmalarının sebebi purkinje hücresine dalsal ağacının altından başlayarak ağacın gövdesine sarılarak tekrarlamalı kuvvetli uyarıcı sinaptik kontaklar yapmasıdır. Tırmanan lif üzerindeki tek bir dürtü purkinje aktivitesinin kompleks bir ateşlemesini başlatabilir. Bu aktivitenin tam doğası açık olarak bilinmiyor. Aktivitenin bu kompleks ateşlemesi tek bir purkinje akson dürtüsünü oluşturur. Bunu da, purkinje dalsal ağacına başından sonuna kadar yayılan spika benzer aktivitenin birkaç milisaniyelik faaliyeti takip eder. Bu dalsal aktiviteye yoğun hücre depolarizasyonu ve kendiliğinden purkinje akson aktivitesinin 15-30 msn'lik durması eşlik eder. Bu polarizasyon ve durma "inaktivasyon cevabı" olarak isimlendirilir.

Tırmanan liflerin öncelikle alt olivary çekirdekten ve olivary çekirdekten çıkarlar. Tırmanan lifler tarafından taşınan bilgi çok çeşitli yerlerden gelir. Alt olive cerebellar korteksin tüm lobları gibi vücut hareket organlarından içe getiren sinirler alır. Aynı zamanda alt olive kırmızı çekirdekten kuvvetli bir izdüşüm alırlar.

Çevresel uyarıma tırmanan liflerin cevabı yosunsu liflerin cevabından oldukça farklıdır. Tırmanan lif derinin ve alıcı alan içindeki herhangi bir yerdeki daha derin dokunun çimdiklenmesine genellikle cevap verecektir. Tırmanan lif dürtüleri hızlı hareketler ile harici uyarılara karşılık olarak aralarında ilişki kurulur. Fakat kendi kendine adım hareketlerine karşılık ilişki kurulamaz (hızlı değişimli bilek hareketleri gibi). Bu delil şunu gösterir ki tırmanan lifler ile taşınan bilgi daha yüksek merkezlerin içinden birleşmelerinin bir çoğunun üretimidir. Ek olarak tırmanan lifler purkinje hücreleri ile tam olarak bire bir kontak kurarlar. Aynı zamanda tırmanan lifler yan yana üç seti yayarlar:

-Bir tırmanan lif purkinje hücrelerinin hemen komşuluğundaki sepet hücrelerine ve yıldızlı hücreleri üzerine eklerini sinaps için gönderirler.

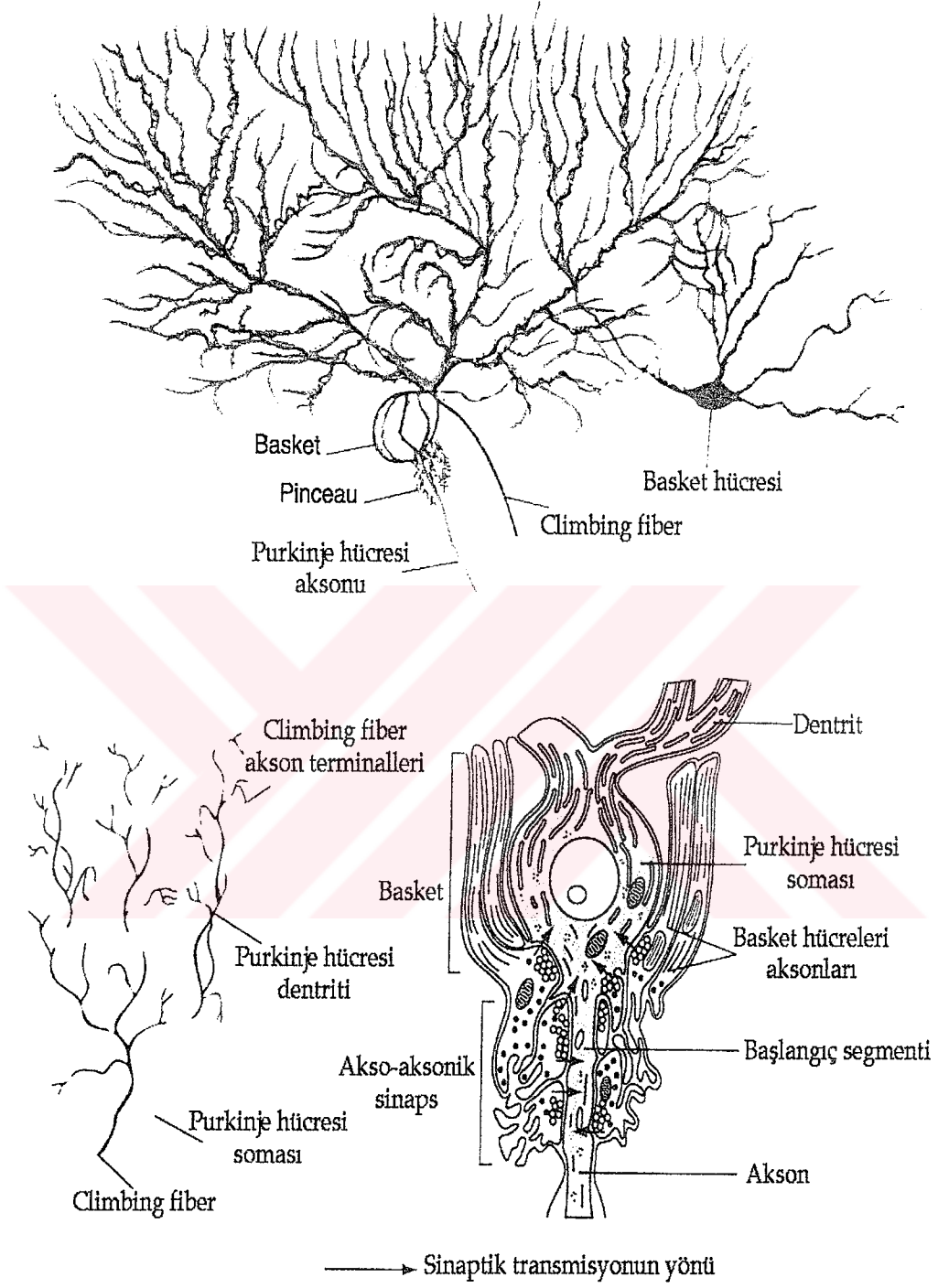
-Bir tırmanan lif purkinje hücre merkezine yerleşmiş $1000*300 \mu$ eliptik bölgenin içinde bulunan bir veya daha fazla golgi hücresine eklerini kontak kurmaları için yollarlar.

-Bir tırmanan lif cerebellar merkez ve deiters çekirdekleri içinde bulunan nükleer hücrelere eklerini yollarlar.

1.19.8. Nükleer Hücreler

Cerebellar merkez ve deiters çekirdeğinin sinir hücreleri en az iki tiptir. Bunların bir tipi çok kutuplu sinirlerdir. Bunların basit ve düzensiz dallanmaları vardır. Cerebellar merkezli hücrelerden çıkan aksonlar talamusun çekirdeğinin karnına ait yan kısmına, kırmızı çekirdeğe ve vestibular merkeze gider. Deiters çekirdeğinden çıkan hücreler vestibulospinal sisteme katılırlar. Bu yüzden bu dışa götüren sinirlerin bazıları algılayıcı motor kortekse doğru gönderirler, diğerleri spinal motor sinirlerine doğru gönderilir. Nükleer sinirin ikinci tipi kısa aksonları ile daha küçüktür. Golgi tipi ikinci hücreler olabilirler.

Cerebellar merkez ve deiters çekirdek hücreleri tırmanan lif eklerinden ve yosunsu lif eklerinden uyarıcı girişler alırlar. Purkinje aksonlarından ise bastırıcı girişler alırlar [12].



Şekil 33. Purkinje hücre yapısı [7].

2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

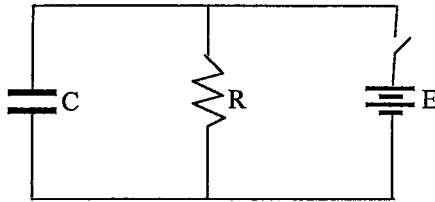
2.1. Nöronların Modellenmesi

Nöronlar incelenmek istenilen amaca yönelik değişik yaklaşımlar kullanılarak modellenebilmektedir. Bu modellerde nöronların biyofiziği, birbirleri ile bağlantıları ve bir davranış üretmek üzere etkileşimleri incelenmekte ve nöronlara ilgili bilgi birikimi genişletilmektedir. Simülasyon ile kurulan modelde ayrıca gerçek sistemde mümkün olmayan ölçümler yapılabilmektedir.

Nöronların içerdikleri elemanlar, elemanların yapısı ve datalarından yola çıkılarak modellenmektedir. Modelin kurulmasında ihtiyaç duyulan datalar deneysel çalışmalarda elde edilen sonuçlardan sağlanmaktadır. Dolayısıyla nöronal modellemede simülasyon ve deneyler arasında oldukça önemli bir bağ söz konusudur. Nöronların modellenmesi için çeşitli yaklaşımlar mevcuttur. Bunlar yapısal olarak birbirlerinden farklılıklar göstermekte ve sahip oldukları detaylar değişmektedir [13].

2.1.1. Topla ve Ateşle Modeli

Topla ve ateşle modeli biyolojik hücrenin çalışma düzenini modellemekten ziyade biyolojik hücrenin çalışma biçimini taklit etmek üzere geliştirilmiştir [14]. Bu modelde bir hücre diğerini bir dürtü ürettiğinde etkilemektedir. Şekil 34'de topla ve ateşle modeli için önerilen analog devre görülmektedir [14]:

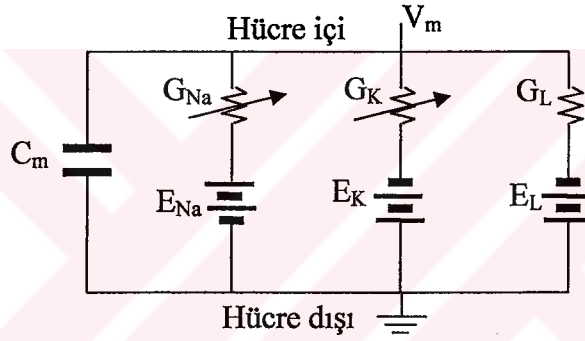


Şekil 34. Topla ve ateşle modeli için önerilen analog devre

Üstteki anahtar, zar gerilimi ile kontrol edilmektedir. Zar gerilimi eşik seviyesine gelince anahtar kapanmakta ve zar gerilimi biyolojik sınır hücresindeki aksiyon potansiyeline karşılık gelen E değerine setlenmektedir.

2.1.2. Hodgkin-Huxley Modeli

Hodgkin ve Huxley, mürekkep balığının aksonunda yaptıkları incelemeler sonunda zarın elektriksel modelini sodyum, potasyum ve kaçak iyon kanallarını göz önüne alarak oluşturmuşlardır. Kanalların geçirgenliği zamanla değişen dirençler ile, iyonlara ait denge zar gerilimini doğru gerilim kaynakları ile ve zar geriliminin dinamik değişimini de zar kapasitesi ile modellemişlerdir [15].



Şekil 35. Hodgkin-Huxley zar elektriksel modeli

Şekil 35’de verilen devrede zardan akan akımın iki temel bileşeni vardır. Akımın bir bileşeni zar kapasitesinin şarj edilmesi ile ilgili iken diğer bileşeni zar boyunca belirli iyon türlerinin hareketi ile ilgili olup iyonik akım olarak isimlendirilmektedir. İyonik akımlar sodyum akımı, potasyum akımı ve klor iyonları ile taşınan kaçak akımlardan oluşmaktadır. Hodgkin ve Huxley hücrenin depolarizasyon ile oluşan süreci, geliştirdikleri düzenekler ile sayısal olarak ölçmüşler ve depolarizasyonun üç farklı sürece neden olduğunu tespit etmişlerdir [15]:

a) Hücrenin depolarizasyonu Na seçici kanalların açılmasına neden olmaktadır. Bu da Na^+ iyonlarının hücre içine girmesine neden olmaktadır.

b) Na^+ iyonlarının hücre içine girmesi potansiyeli arttırmakta, böylece Na kanallarının iletkenliği artmakta ve nöronun bir aksiyon potansiyeli ateşlemesi sağlanmaktadır.

c) Sodyum kanalları inaktif olmakta ve potasyum seçici kanallar açılmaya başlamakta, potasyum iletkenliği artmakta ve hücre dışına yük akışı oluşmaktadır. Böylece aksiyon potansiyeli sona ermektedir.

Üstteki devrede, devreye dışardan uygulanan akım (I_{inject}) dikkate alındığında elde edilen denklem:

$$C_m \frac{dV_m}{dt} + I_{ion} = I_{inject} \quad (41)$$

şeklinde. Bu denklemde verilen iyonik akım (I_{ion}) iyon akımlarının cebirsel toplamına eşittir:

$$I_{ion} = \sum_i I_i = \sum_i G_i (V_m - E_k) \quad (42)$$

veya

$$I_{ion} = G_{Na}(E_{Na} - V_m) + G_K(E_K - V_m) + G_L(E_L - V_m) \quad (43)$$

dir. (43) denklemi (41) da yerine konduğunda

$$C_m \frac{dV_m}{dt} = G_{Na}(E_{Na} - V_m) + G_K(E_K - V_m) + G_L(E_L - V_m) + I_{inject} \quad (44)$$

elde edilir. (44)'ın çözümü ile ilgili temel problem, Na ve K iletkenliklerinin zamana ve gerilime bağımlılıklarının modellenmesidir. Bunun için bir dizi gerilim kenetleme deneyleri gerçekleştirilmekte gerekmektedir.

2.2. İyon Kanalları

Hodgkin-Huxley iyon kanallarını aktivasyon ve inaktivasyon kapılarıyla modellemektedir. Hodgkin-Huxley modelinde her bir iyon kanalının bir veya daha fazla bağımsız kapıya sahip olduğu varsayılmaktadır. Kapıların her biri açık veya kapalı şeklinde iki durumun birisinde bulunmaktadır. Dolayısıyla her bir iyonik kanalın, kanal içinden iyonların akışını düzenleyen bir takım fiziksel kapılar içerdiği varsayılmaktadır[13]. İyonik kanalın açık olması için kanalın kapılarının tümü açık durumda olmalıdır.

İyon kanalının açık veya kapalı durumda bulunma olasılığının zar gerilim değerine bağlı olduğu varsayılarak Hodgkin-Huxley modeline dahil edilmektedir. İyon kanalı i tipi bir kapıya sahipse, bu durumda 0 ile 1 arasında değerler alan p_i olasılığı kapının açık durumda olma olasılığı olarak tanımlanmaktadır. $(1 - p_i)$ olasılığı ise kapının kapalı durumda olma olasılığını gösterir. Hodgkin-Huxley modelinde açık ve kapalı durumlar arasındaki geçişlerin birinci dereceden kinetiklere uydukları varsayılmaktadır [16]:

$$\frac{dp_i}{dt} = \alpha_i(V)(1 - p_i) - \beta_i(V)p_i \quad (45)$$

Burada α_i , kapalı durumdan açık duruma geçiş hızını, β_i ise açık durumdan kapalı duruma geçiş hızını tanımlayan gerilime bağlı hız fonksiyonlarıdır. Zar gerilimi sabit değerde tutulursa, açık kapıların miktarı $t \rightarrow \infty$ iken sürekli hal değerine ulaşır.

$$P_{i,\infty}(V) = \frac{\alpha_i(V)}{\alpha_i(V) + \beta_i(V)} \quad (46)$$

Bu denge değerine ulaşmak için geçen süre:

$$\tau_i(V) = \frac{1}{\alpha_i(V) + \beta_i(V)} \quad (47)$$

bağıntısı ile ifade edilir.

Büyük sayıda iyon kanalları popülasyonu için makroskobik iletkenlik, açık durumdaki kanalların sayısı ile, yani ilgili kapıların açık durumda bulunma olasılığı ile orantılıdır. Dolayısıyla i tipi kapılara sahip k tipi kanallardan kaynaklanan makroskobik G_k iletkenliği, tek tek kapı olasılıklarının çarpımıyla orantılıdır [16]:

$$G_k = \bar{g}_k \prod_i P_i \quad (48)$$

Burada \bar{g}_k tüm kapılar açık olduğunda maksimum iletkenliği göstermektedir. Hodgkin-Huxley modelinde standart bir notasyon sağlamak için p_i olasılık değişkeni, kapı isminin kapı tipiyle aynı olduğu uygun bir notasyon ile değiştirilmektedir [16]:

$$G_k = \bar{g}_k m^p h^q \quad (49)$$

Burada m açık durumda bulunan aktivasyon kapılarının miktarını, h ise açık durumda bulunan inaktivasyon kapılarının miktarını göstermektedir. Ancak kanalların tümü inaktivasyon kapılarına sahip değildir. p kanal başına bağımsız aktivasyon kapılarının sayısını, q ise bağımsız inaktivasyon kapılarının sayısını göstermektedir.

Aktivasyon ve inaktivasyon kapıları zar gerilimine tepki olarak zamanla, aşağıdaki denklemlere göre açılmakta ve kapanmaktadır:

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V)(1-m) - \beta_m(V)m = \frac{m_\infty - m}{\tau_m} \quad (50)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V)(1-h) - \beta_h(V)h = \frac{h_\infty - h}{\tau_h} \quad (51)$$

$$\frac{dz}{dt} = \frac{z_\infty - z}{\tau_z} \quad (52)$$

(50) ve (51) denklemleri hız fonksiyonları (α ve β), sürekli hal aktivasyon ve sürekli hal inaktivasyon fonksiyonları (m ve h), aktivasyon ve inaktivasyon zaman sabiti fonksiyonları (τ_m ve τ_h) ve (52) denkleminde kalsiyum konsantrasyonuna bağlı kapının

sürekli hal değeri z_∞ ve zaman sabiti τ_z aşağıdaki formlara sahip olacak şekilde modellenmişlerdir [13].

$$\alpha_m(v) = \frac{A + Bv}{C + e^{(v+D)/F}} \quad (53)$$

$$\beta_m(v) = \frac{A + Bv}{C + e^{(v+D)/F}} \quad (54)$$

$$\alpha_h(v) = \frac{A + Bv}{C + e^{(v+D)/F}} \quad (55)$$

$$\beta_h(v) = \frac{A + Bv}{C + e^{(v+D)/F}} \quad (56)$$

$$m_\infty = \frac{\alpha_m(v)}{\alpha_m(v) + \beta_m(v)} \quad (57)$$

$$h_\infty = \frac{\alpha_h(v)}{\alpha_h(v) + \beta_h(v)} \quad (58)$$

$$\tau_m = \frac{1}{\alpha_m(v) + \beta_m(v)} \quad (59)$$

$$\tau_h = \frac{1}{\alpha_h(v) + \beta_h(v)} \quad (60)$$

$$z_\infty = \frac{1}{1 + \frac{A}{[Ca^{2+}]}} \quad (61)$$

$$\tau_z = B \quad (62)$$

İyonik kanal akım ifadesi

$$I_x(v, [Ca^{2+}], t) = G_x(v, [Ca^{2+}], t)(V_M - V_x) \quad (63)$$

şeklindedir. Burada V_M zar potansiyelini, V_x X iyon kanalı için Nernst potansiyelini göstermektedir.

2.2.1. Hızlı Sodyum Akımı

Hızlı sodyum akımına ait iletkenlik ifadesi

$$G_{NaF}(v, t) = g_{NaF} m^3(v, t) h(v, t) \quad (64)$$

şeklindedir. Burada

$$\alpha_m(v) = \frac{35000}{e^{\frac{v+0,005}{-0,01}}} \quad (65)$$

$$\beta_m(v) = \frac{7000}{e^{\frac{v+0,065}{0,02}}} \quad (66)$$

$$\alpha_h(v) = \frac{225}{1 + e^{\frac{v+0,08}{0,01}}} \quad (67)$$

$$\beta_h(v) = \frac{7500}{e^{\frac{v-0,003}{0,018}}} \quad (68)$$

şeklindedir. Hızlı sodyum akım ifadesi

$$I_{NaF}(v, t) = G_{NaF}(v, t)(V_M - E_{Na}) \quad (69)$$

olup $E_{Na}=45$ mV alınmıştır.

2.2.2. Sürekli Sodyum Akımı

Sürekli sodyum akımına ait iletkenlik ifadesi

$$G_{NaP}(v,t) = g_{NaP}m^3(v,t) \quad (70)$$

şeklindedir. Burada

$$\alpha_m(v) = \frac{200000}{1 + e^{\frac{v-0,018}{-0,016}}} \quad (71)$$

$$\beta_m(v) = \frac{25000}{1 + e^{\frac{v+0,058}{0,008}}} \quad (72)$$

şeklindedir. Sürekli sodyum akım ifadesi

$$I_{NaP}(v,t) = G_{NaP}(v,t)(V_M - E_{Na}) \quad (73)$$

olup $E_{Na}=45$ mV alınmıştır.

2.2.3. P-tipi Kalsiyum Akımı

P-tipi kalsiyum akımına ait iletkenlik ifadesi

$$G_{CaP}(v,t) = g_{CaP}m(v,t)h(v,t) \quad (74)$$

şeklindedir. Burada

$$\alpha_m(v) = \frac{8500}{1 + e^{\frac{v-0,008}{-0,0125}}} \quad (75)$$

$$\beta_m(v) = \frac{35000}{1 + e^{\frac{v+0,074}{0,0145}}} \quad (76)$$

$$\alpha_h(v) = \frac{1,5}{1 + e^{\frac{v+0,029}{0,008}}} \quad (77)$$

$$\beta_h(v) = \frac{5,5}{1 + e^{\frac{v+0,023}{-0,008}}} \quad (78)$$

şeklindedir. P-tipi kalsiyum akım ifadesi

$$I_{CaP}(v, t) = G_{CaP}(v, t)(V_M - E_{Ca}) \quad (79)$$

olup E_{Ca} gerilimi simülasyonlarda kalsiyum konsantrasyonundaki değişime göre her adımda hesaplanmaktadır.

2.2.4. T-tipi Kalsiyum Akımı

T-tipi kalsiyum akımına ait iletkenlik ifadesi

$$G_{CaT}(v, t) = g_{CaT}m(v, t)h(v, t) \quad (80)$$

şeklindedir. Burada

$$\alpha_m(v) = \frac{2600}{1 + e^{\frac{v+0,021}{-0,008}}} \quad (81)$$

$$\beta_m(v) = \frac{180}{1 + e^{\frac{v+0,04}{0,004}}} \quad (82)$$

$$\alpha_h(v) = \frac{2,5}{1 + e^{\frac{v+0,04}{0,008}}} \quad (83)$$

$$\beta_h(v) = \frac{190}{1 + e^{\frac{v+0,05}{-0,01}}} \quad (84)$$

şeklindedir. T-tipi kalsiyum akım ifadesi

$$I_{CaT}(v, t) = G_{CaT}(v, t)(V_M - E_{Ca}) \quad (85)$$

olup E_{Ca} gerilimi, simülasyonda kalsiyum konsantrasyonundaki değişime göre her adımda hesaplanmaktadır.

2.2.5. Anormal Doğrultucu Akımı

Anormal doğrultucu akımı inaktif olmamakta ve aktivasyonu iki ayrı zaman sabiti ile belirlenmektedir. Dolayısıyla anormal doğrultucu akımı, zaman sabitleri farklı olan iki ayrı bileşenlerden oluşmaktadır. Anormal doğrultucu akımına ait iletkenlik ifadesi

$$G_{Kh}(v, t) = g_{Kh}(m_1(v, t) + m_2(v, t)) \quad (86)$$

şeklindedir. Burada aktivasyon kapasitesinin sürekli hal değeri

$$m_\infty = \frac{1}{1 + e^{\frac{v+0,082}{0,007}}} \quad (87)$$

şeklinde olup iki ayrı akıma ait aktivasyon kapasitesinin sürekli hal değeri

$$m_{1,\infty} = 0,8(m_\infty) \quad , \quad m_{2,\infty} = 0,2(m_\infty) \quad (88)$$

şeklindedir. Aktivasyon kapılarına ait zaman sabitleri ise

$$\tau_{m1} = 0,0076 \text{ s} \quad , \quad \tau_{m2} = 0,0368 \text{ s} \quad (89)$$

şeklindedir. Dolayısıyla anormal doğrultucu akımı

$$I_{Kh}(v,t) = G_{Kh}(v,t)(V_M - E_h) = I_{Kh1} + I_{Kh2} = g_{Kh} [m_1(v,t) + m_2(v,t)](V_M - E_h) \quad (90)$$

şeklinde olup $E_h = -30 \text{ mV}$ olarak alınmıştır.

2.2.6. Gecikmeli Doğrultucu Akımı

Gecikmeli doğrultucu akımına ait iletkenlik ifadesi

$$G_{Kdr}(v,t) = g_{Kdr} m^2(v,t) h(v,t) \quad (91)$$

şeklindedir. Aktivasyon kapısının zaman sabiti

$$\tau_m = \frac{1}{a_1 + b_1} \quad (92)$$

şeklinde olup burada

$$a_1 = \frac{-23500(v + 0,012)}{e^{\frac{v+0,012}{-0,012}} - 1} \quad (93)$$

$$b_1 = 5000e^{\frac{v+0,147}{-0,03}} \quad (94)$$

biçiminde ifade edilirler. Aktivasyon kapısının sürekli hal değeri

$$m_{\infty} = \frac{a_2}{a_2 + b_2} \quad (95)$$

şeklinde olup burada

$$a_2 = \frac{-23500(v - 0,008)}{e^{\frac{v-0,008}{-0,012}} - 1} \quad (96)$$

$$b_1 = 5000e^{\frac{v+0,127}{-0,03}} \quad (97)$$

biçiminde ifade edilir.

İnaktivasyon kapısına ait zaman sabiti

$$\tau - h = \begin{cases} 1,2 \text{ s} ; & v < -0,025 \text{ ise} \\ 1,2 \text{ s} ; & v < -0,025 \text{ ise} \end{cases} \quad (98)$$

değerine sahip olup inaktivasyon kapısına ait sürekli hal değeri

$$h_{\infty} = \frac{1}{1 + e^{\frac{v+0,025}{0,004}}} \quad (99)$$

şeklindedir. Gecikmeli doğrultucu akımı

$$I_{Kdr}(v, t) = G_{Kdr}(v, t)(V_M - E_K) \quad (100)$$

olup $E_K = -85 \text{ mV}$ olarak alınmıştır.

2.2.7. Sürekli Potasyum Akımı

Sürekli potasyum akımına ait iletkenlik

$$G_{KM}(v, t) = g_{KM} m(v, t) \quad (101)$$

olarak ifade edilir. Aktivasyon kapısına ait zaman sabiti ifadesi

$$\tau_m = \frac{0,2}{3,3e^{\frac{v+0,035}{0,02}} + e^{-\frac{v+0,035}{-0,02}}} \quad (102)$$

şeklindedir. Aktivasyon kapısının sürekli hal ifadesi ise

$$m_\infty = \frac{1}{1 + e^{\frac{v+0,035}{-0,01}}} \quad (103)$$

şeklindedir. Sürekli potasyum akım ifadesi

$$I_{KM}(v, t) = G_{KM}(v, t)(V_M - E_K) \quad (104)$$

olup $E_K = -85$ mV olarak alınmıştır.

2.2.8. A Akımı

A akımına ait iletkenlik ifadesi

$$G_{KA}(v, t) = g_{KA} m^4(v, t) h(v, t) \quad (105)$$

biçiminde ifade edilir. Burada

$$\alpha_m(v) = \frac{1400}{1 + e^{\frac{v+0,027}{-0,012}}} \quad (106)$$

$$\beta_m(v) = \frac{490}{1 + e^{\frac{v+0,03}{0,004}}} \quad (107)$$

$$\alpha_h(v) = \frac{17,5}{1 + e^{\frac{v+0,05}{0,008}}} \quad (108)$$

$$\beta_m(v) = \frac{1300}{1 + e^{\frac{v+0,013}{-0,01}}} \quad (109)$$

şeklindedir. A akımı ifadesi

$$I_{KA}(v,t) = G_{KA}(v,t)(V_M - E_K) \quad (110)$$

olup $E_K = -85$ mV olarak alınmıştır.

2.2.9. BK-tipi Kalsiyum Aktiviteli Potasyum Akımı

BK-tipi Kalsiyum aktiviteli Potasyum akımına ait iletkenlik

$$G_{KC}(v, [Ca^{2+}], t) = g_{KC} m(v,t) z^2 ([Ca^{2+}], t) \quad (111)$$

olarak ifade edilir. Burada

$$\alpha_m(v) = \frac{7500}{e^{\frac{v}{1e12}}} \quad (112)$$

$$\beta_m(v) = \frac{110}{1 + e^{\frac{v-0,035}{0,0149}}} \quad (113)$$

$$z_\infty = \frac{1}{1 + \frac{0,004}{[Ca^{2+}]}} \quad (114)$$

$$\tau - z = 0,01 \text{ s} \quad (115)$$

şeklindedir. BK-tipi kalsiyum aktiviteli potasyum akım ifadesi

$$I_{KC}(v, [Ca^{2+}], t) = G_{KC}(V_M - E_K) \quad (116)$$

olup $E_K = -85 \text{ mV}$ olarak alınmıştır.

2.2.10. K2-Tipi Kalsiyum Aktiviteli Potasyum Akımı

K2-tipi kalsiyum-aktiviteli potasyum akımına ait iletkenlik

$$G_{K2}(v, [Ca^{2+}], t) = g_{K2} m(v, t) z^2 ([Ca^{2+}], t) \quad (117)$$

olarak ifade edilir. Burada

$$\alpha_m(v) = \frac{25000}{e^{\frac{v}{1e12}}} \quad (118)$$

$$\beta_m(v) = \frac{75}{1 + e^{\frac{v+0,025}{0,006}}} \quad (119)$$

$$z_\infty = \frac{1}{1 + \frac{0,0002}{[Ca^{2+}]}} \quad (120)$$

$$\tau - z = 0,01 \text{ s} \quad (121)$$

şeklindedir. K2-tipi kalsiyum aktiviteli potasyum akım ifadesi

$$I_{K2}(v, [Ca^{2+}], t) = G_{K2}(V_M - E_K) \quad (122)$$

olup $E_K = -85 \text{ mV}$ olarak alınmıştır.

2.2.11. Kaçak Akım

Bölmelerde kaçak akım ifadesi

$$I_L = G_m(V_m - E_L) \quad (123)$$

şeklinde olup $E_L = -68 \text{ mV}$ olarak alınmıştır. Üstteki ifadede kaçak iletkenlik değeri her bir bölme için R_M değerine ve bölmenin alanına göre hesaplanır [13].

2.3. İyonik Akımların Kinetiklerinin İncelenmesi

İyonik akımların kinetiklerinin incelenmesi, zar gerilimine karşı iyonik akımların sürekli hal aktivasyon, inaktivasyon eğrileri ve hız fonksiyonları kullanılarak elde edilmiştir. Ancak tüm iyonik akımlar için hız fonksiyonları bulunmadığı için, söz konusu iyonik akımların aktivasyon ve inaktivasyon eğrileri ile ilgili denklemler kullanılarak elde edilmiştir. İyonik kapıların iletkenliklerini belirleyen $m^p(v, t)h^q(v, t)z^r(v, [Ca^{2+}], t)$ olasılık fonksiyonu eğrileri zar gerilimi değişimine karşı elde edilmiştir.

İyonik akımların gerilim kenetleme davranışlarının incelenmesinde iletkenlik

$$G_X(V_{ps}, V_s, t) = g_X [m_\infty(V_s) + (m_\infty(V_{ps}) - m_\infty(V_s))e^{\frac{-t}{\tau_m(V_s)}}]^p \quad (124)$$

$$x [h_\infty(V_s) + (h_\infty(V_{ps}) - h_\infty(V_s))e^{\frac{-t}{\tau_h(V_s)}}]^q$$

genel formuna sahiptir. Burada m_{∞} ve h_{∞} sürekli hal aktivasyon ve inaktivasyon değerleridir. τ_m ve τ_h aktivasyon ve inaktivasyon zaman sabitleridir. V_{ps} ve V_s önadım (prestep) ve adım (step) gerilimleridir. İyon kanallarına ait gerilim kenetleme incelemelerinde Ca^{2+} konsantrasyonuna bağlı değişkeni (z), formüllere sabit bir $[Ca^{2+}]$ değerine sürekli hal değeri olarak katılmıştır.

2.4. Bölmeli Modelleme

Nöronun, bölme olarak isimlendirilen çok küçük parçalara bölüdüğü bölmeli modelleme yaklaşımı, doğrusal kablo teoreminden türetilmektedir[89]. Doğrusal kablo teoremi, bir nöronun elektro fizyolojisini tek bir diferansiyel denklem ile tanımlamaktadır. Her farklı inceleme bu denklemin özel bir çözümünü oldukça zorlaştırmakta, bu da doğrusal kablo teoremini gerçek nöronları modellemede kullanımını sınırlamaktadır. Bölmeli modellemede nöron, bağlantı hiyerarşisi dikkate alınarak bölmelere ayrılmaktadır. Bölmeler aksiyel dirençler ile birbirlerine bağlanmaktadır. Her bir bölmeyle o bölme ile ilgili her türlü detay girilebilmektedir. Bu bağlamda bölmeli modelleme en fazla detaya sahip nöral modellemedir.

2.4.1. Bölmeli Zar Gerilim İfadeleri

Bu kısımda bölmelerin içerdikleri iyon akımlarına göre zar gerilimindeki değişim ifadeleri elde edilmektedir.

2.4.1.1. Soma

Soma bölmesi hızlı sodyum kanalı (NaF), sürekli sodyum kanalı (NaP), T-tipi kalsiyum kanalı (CaT), anormal doğrultucu (Kh), gecikmeli doğrultucu (Kdr), sürekli potasyum akımı (KM), A akımı (KA) içermektedir. Soma bölmesine ait akım ifadesi:

$$C_m \frac{dV_m}{dt} + I_{NaF} + I_{NaP} + I_{CaT} + I_{KA} + I_{Kdr} + I_{Kh} + I_{KM} + I_L = I_{inject} \quad (125)$$

şeklindedir. Burada I_{inject} dışardan uygulanan akımı göstermektedir. Soma bölgesinde zar gerilimi değişim ifadesi:

$$\frac{dV_m}{dt} = \frac{1}{C_m} [I_{inject} - (I_{NaF} + I_{NaP} + I_{CaT} + I_{KA} + I_{Kdr} + I_{Kh} + I_{KM} + I_L)] \quad (126)$$

şeklindedir.

2.4.1.2. Ana Dal

Ana dal bölmesi, P-tipi kalsiyum kanalı (CaP), T-tipi kalsiyum kanalı (CaT), gecikmeli doğrultucu (Kdr), sürekli potasyum akımı (KM), A akımı (KA), BK-tipi kalsiyum aktiviteli potasyum akımı (KC) ve K2-tipi kalsiyum aktiviteli potasyum akımı (K2) içermektedir. Ana dal bölmesine ait akım ifadesi:

$$C_m \frac{dV_m}{dt} + I_{CaP} + I_{CaT} + I_{KA} + I_{Kdr} + I_{KM} + I_{K2} + I_L = I_{inject} \quad (127)$$

şeklindedir. Ana dal bölmesinde zar geriliminin değişim ifadesi:

$$\frac{dV_m}{dt} = \frac{1}{C_m} [I_{inject} - (I_{CaP} + I_{CaT} + I_{KA} + I_{Kdr} + I_{Kh} + I_{KM} + I_{K2} + I_L)] \quad (128)$$

olacaktır.

2.4.1.3. Düzgün ve Dikensi Dal

Düzgün ve dikensi dal bölmeleri P-tipi kalsiyum kanalı (CaP), T-tipi kalsiyum kanalı (CaT), sürekli potasyum akımı (KM), BK-tipi kalsiyum aktiviteli potasyum akımı (KC) ve K2-tipi kalsiyum aktiviteli potasyum akımı (K2) içermektedir. Düzgün ve dikensi dal bölmelerine ait akım ifadesi

$$C_m \frac{dV_m}{dt} + I_{CaP} + I_{CaT} + I_{KM} + I_{KC} + I_{K2} + I_L = I_{inject} \quad (129)$$

şeklindedir. Düzgün ve dikensi dal bölmelerinde zar geriliminin değişim ifadesi:

$$\frac{dV_m}{dt} = \frac{1}{C_m} [I_{inject} - (I_{CaP} + I_{CaT} + I_{KA} + I_{KC} + I_{KM} + I_{K2} + I_L)] \quad (130)$$

şeklindedir.

2.4.2. Genesis

Genesis, nöronların karmaşık modellerinden ağ yapılarının simülasyonlarına kadar geniş bir aralıkta nöral sistemlerin simülasyonunu desteklemek üzere geliştirilmiş genel amaçlı bir simülatör yazılımıdır[91]. Nöronların bölmeli modellemesi yaklaşımını kullanmaktadır. Genel amaçlı simülatör kullanıldığı için model bileşenleri, farklı simülasyonlar arasında paylaşılabilir. Önceden geliştirilmiş bileşenleri kullanabilme imkanı vermesi yeni simülasyonların gerçekleşme süresini kısaltmaktadır.

Genesis'de simülasyonlar, her biri önceden tanımlanmış fonksiyonları gerçekleştiren ve birbirleri ile iletişim kurabilen "yapı blokları" kullanılarak oluşturulmaktadır. Simülasyonun içerdiği ayrıntı seviyesi istenildiği gibi ayarlanabilmektedir. Kullanıcı, modül olarak da isimlendirilen yapı bloklarını kullanarak değişik amaçlı simülasyon programı yazabilmekte, ayrıca belirli uygulamalar için modüller tanımlayabilmektedir. Dolayısıyla Genesis oldukça yüksek nesne yönelimli programlama yaklaşımı sağlamaktadır [13].

2.5. Beyincik Modelinin Yeniden Kodlama

Beyinciğin granüler tabakası yosunsu lifler üzerinden bilgiyi alır ve paralel liflere gönderir. Burada paralel lifin 100 ila 600 katı arasında yosunsu lif vardır. Bu yüzden granüla hücreleri N girişi en az 100N çıkış olarak bilgiyi yeniden kodlayan birlik hücreleri olarak isimlendirilebilirler. Hiçbir granüla hücresi bir yosunsu liften bir uyarıcı girişten fazla uyarıcı giriş almazlar. Aynı zamanda tek bir yosunsu liften gelen yosunsu rozetleri

oldukça düzgün rast gele bir dağılım ile birkaç yaprak şeklinin üzerine genişçe dağılmışlardır. Bundan dolayı olasılık merkezi sınır teoremi ile uyarıcı girişlerin her hangi bir verilen sayısı ile granüla hücrelerinin dağılımı bir gaussian dağılımına yaklaşacaktır. σ ise yosunsu rozet dağılımının büyüklüğüne eşit olacaktır. Çünkü her bir yosunsu lifin yosunsu rozetinin dağılımı birkaç yapraksı üzerine uzanır. Gaussian eğrisi tüm pratik amaçlar için bölgeler üzerinde tek bir yapraksı ile karşılaştırıldığında düzgün olacaktır. Çünkü hiçbir granüla hücresi iki bölgede aynı yosunsu lif tarafından uyarılmaz. n aktif yosunsu lif tarafından eş zamanlı uyarılan granüla hücrelerinin bolluğu $1/n$ oranında olacaktır. Bundan dolayı beyincik yüzeyinin herhangi bir anında girişi bir yosunsu lif uyarıcı olan granüla hücreleri ile düzgün rasgele şekilde noktalanmalıdır. Granüla hücreleri iki yosunsu lif tarafından uyarılıyorsa beyincik yüzeyi rasgele olarak fakat daha az yoğun olarak noktalanmalıdır. Granüla hücreleri üç, dört, beş ve daha fazla yosunsu lif tarafından uyarılıyorsa aşamalı olarak daha az yoğun şekilde noktalanmalıdır. Bu noktalamanın toplam yoğunluğu yosunsu liflerin etkin oranına bağlıdır.

Yosunsu lif uyarımının çeşitli seviyelerinin sonucu olarak ateşlenen özel granüla hücreleri, granüla hücrelerinin eşik seviyesine bağlıdır. Sadece yeteri kadar uyarıcı girişi alan granüla hücreleri eşik noktasını aşacak ve ateşleme yapacaktır. Granüla hücreleri için bu eşik noktası golgi hücrelerinin faaliyeti ile düzenlenir.

Granüla hücrelerinin çıkışı golgi hücreleri tarafından paralel lifler ile sinapslar yolu ile örneklenir. Bu örnekleme yaklaşık $250-650 \mu m$ çaplı alan üzerindedir. Her bir golgi hücresi yaklaşık 100.000 granüla hücrelerini bastırıcı olarak geri besler. Komşu golgi hücreleri kendi dalsal alanlarında ve aksonal dallanmalarında geniş ölçüde üst üste gelirler. Bu çok geniş geri besleme sistemi bir otomatik kazanç kontrol sistemi fikri verir. Bundan dolayı golgi hücrelerinin granüla hücrelerini beslemeye hizmet ettikleri söylenir. Buradan da paralel liflerin faaliyetini sabit bir oranda sabitler. Golgi hücrelerinin bastırıcı geri beslemesi artarsa granüla hücrelerine uyarıcı girişlerin daha az sayısı ile ateşlenmesine izin verir. Eğer pek çok paralel lif aktif olursa, golgi geri beslemesi artar. Bu da çok aktif yosunsu lif girişleri ile bu az granüla hücrelerinin ateşlenmesine izin verir.

Aynı zamanda golgi hücreleri, yosunsu liflerden direkt olarak girişlere de sahiptirler. Bunlara ileri besleme inhibisyon adı verilir. Bu girişler yosunsu lif faaliyeti geniş olduğu zaman, granüla hücresi eşik noktalarını artırma eğilimlidirler. Yosunsu lif faaliyeti küçük olduğu zaman ise, granüla hücre eşik noktalarını düşürme eğilimlidirler. Bu etki paralel lif faaliyet miktarını dengelerler.

Golgi hücrelerinin girişlerinin, bu iki tipi yolu ile ne olduğunu görmek için aşağıdaki denklemleri yazabiliriz:

$$\begin{aligned} P_f &= (M - 1 + S_p)G_r \\ I_g &= (KM + P_f)G_o \end{aligned} \quad (131)$$

P_f : Bir paralel lif için dürtü değerinin beklenen değeridir.

M : Bir yosunsu lif için dürtü değerinin beklenen değeri.

I_g : Bir golgi hücresi için dürtü değerinin beklenen değeri.

G_r : Granüla hücrelerinin ortalama transfer kazancı.

G_o : Golgi hücrelerinin ortalama transfer kazancı.

K : Golgi hücreleri üzerindeki (paralel lif girişlerinin üzerindeki) yosunsu lif giriş gerilimi.

S_p : Bir granüla hücresi için kendiliğinden olan değerinin beklenen değeri.

Üstteki iki denklemi birleştirir ve M e göre türevini alırsak:

$$\frac{dP_f}{dM} = \frac{G_r(1 - KG_o)}{1 + G_rG_o} \quad (132)$$

Bu denklemden görüldüğü gibi parametrelerin uygun ayarlanması ile bir paralel lif için dürtü değerinin beklenen değerini P_f 'yi belirlemek mümkündür. Yosunsu lif giriş değeri M 'ye rağmen hemen hemen P_f değeri sabittir. G_o ve G_r için varsayılan değerler mantıksız olmayabilirler:

$$G_r = \frac{1 \text{ granüla dürtü}}{1 \text{ yosunsu dürtü}} * 100'ün sapması = 100$$

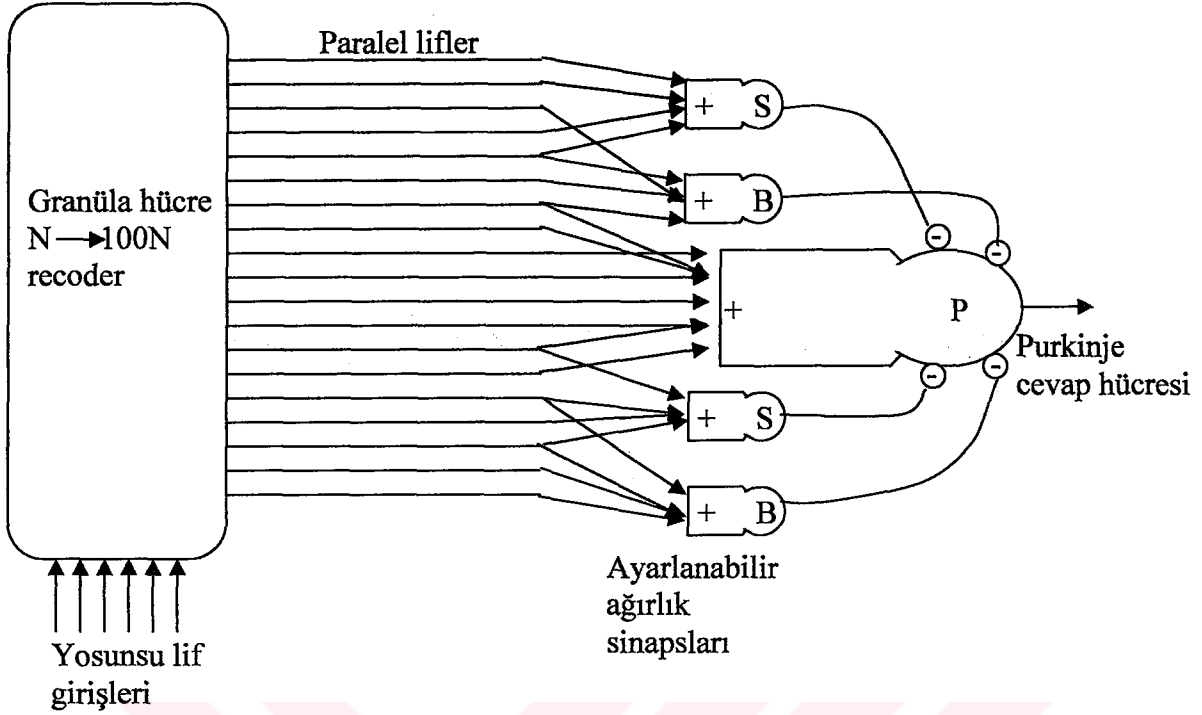
$$G_o = \frac{1 \text{ golgi dürtü}}{1000 \text{ paralel dürtü}} * 100.000'ün sapması = 100 \quad (133)$$

Bu değerler üstteki denklemden yerine konursa :

$$\frac{dP_f}{dM} \cong \frac{1 - 100K}{100} \quad (134)$$

purkinje hücresi büyük bir giriş yelpazesine sahiptir. Granüla hücreleri ise büyük bir çıkış yelpazesine sahiptir. Giriş liflerinin doğru açı ile gelmesiyle beraber; düz bir ağaç, her bir purkinje hücresi için mümkün maksimum giriş yelpazesini meydana getirir. Diğer düzenlemelerin her hangi biri beyin doku kütlelerinin hesapsal oranını azaltacaktır. Bu aynı yapının cerebellar kortekste olmamasının sebebi, beyinin fonksiyonlarının gereksinimleri ile beyinciğin fonksiyonlarının gereksinimlerinin arasındaki farklılıklar olabilir. Beyinciğin büyük bir kısmı girişleri cerebral korteksten alır ve ona tekrar geri yollar. Çünkü beyinciğin bu kısmının anatomisi, dış kenar ile birbirini etkileyen kısımdan çok farklı değildir. Transfer fonksiyonlarının benzer olduğu varsayımı kabul edilebilir (mesela yosunsu lif model girişi bir purkinje hücre model çıkışı üretir).

Sinir sistemi bir sınırlamaya sahiptir. Sinir sistemindeki hücrelerin her biri uyarıcı veya bastırıcıdır. Bundan dolayı; her hangi bir tek granüla hücresi, bir purkinje hücresi üzerinde ve diğeri üzerinde bastırıcı olmayabilir. Sepet ve yıldızlı b hücreleri bu eksikliğin üstesinden gelme metodu olarak destek sağladıkları görülür. Sepet ve yıldızlı b hücreleri paralel liflerden uyarıcı girişler alırlar ve enine yönde yerleşmiş purkinje hücrelerine bastırıcı etkide bulunurlar. Bu düzenleme her paralel life, pek çok purkinje hücresini gidiş eksenini boyunca uyarmasına olanak verir ve onun yan tarafında bulunan purkinje hücrelerinin diğeri gurubuna bastırıcı etkide bulunur. Yukarıda belirtildiği gibi; bir paralel lif, purkinje hücresini direkt olarak uyarmak ve aynı purkinje hücresini sepet ve yıldızlı b hücreleri yolu ile bastırıcı etkide bulunmak için uygun değildir. Bu yüzden purkinje hücresi ağırlık katsayıları ile bağlantı kurmuş cevap hücresine çok benzerdir. Buradaki tek mantıklı farklılık, purkinje hücresine aktarılmadan önce bastırıcı girişlerin yandaki sepet ve yıldızlı b hücreleri tarafından biriktirilmesi ve toplanmasıdır. Her bir sepet ve yıldızlı b hücresinin bastırıcı girişi, aynı zamanda diğeri bir çok purkinje hücresine gönderilir. Bu sadece almış olduğu girişler tarafından etkilenir, diğeri yerlerdeki girişler tarafından etkilenmezler. Purkinje hücreleri ve perceptron cevap hücreleri arasındaki benzerliği tamamlamak için, ayarlanabilir sinaptik kuvvetleri tanıtmak gerekir.



Şekil 37. Beyinciğe ait perceptron P: Purkinje hücresi, B: Sepet hücresi, S: Yıldız hücre

Buradaki başlıca varsayım paralel lif sinapslarının, purkinje dalları ve yıldız ve sepet hücre dallarının her ikisinin üzerinde ayarlanabilir olmalarıdır. Her iki durumdaki değişim mekanizmasının, tırmanan lif giriş aktivitesi ile yakın ilişkili olduğu varsayılır.

Purkinje hücreleri üzerindeki her iki uyarıcı ve bastırıcı etkiler, tırmanan lif etkinliğinin kontrolü altında belirli bir biçimde değiştirilirler.

Bir tırmanan lif her bir purkinje hücresi ile bağlantı kurar. Bilinçli bir hayvanda tırmanan lif saniyede yaklaşık 1 veya 2 ateşlemeler yapar. Her bir tırmanan lif ateşlemesi purkinje aksonu üzerinde tek bir spika sebep olur. Bunu kompleks bir dürtü ateşlemesi takip eder. Tek akson spikını, kendiliğinden olan 15-30 msn'lik purkinje akson dürtü etkinliğindeki durma takip eder. Bu durmayı "inaktivasyon cevabı" olarak isimlendirilen yoğun depolarizasyon takip eder. Bu durmayı normal durmalardan ayıran aktivitenin hiperpolarizasyon ile sonlanmasıdır. 15-30 msn'lik inaktivasyon cevabından sonra, hücre dereceli olarak kendiliğinden olan ateşleme dizisine 100-300 msn'lik bir periyot üzerinde yeniden kavuşur. Ateşleme normal değerine yaklaştığında hücre bir kez daha paralel lif giriş etkinliğine tepkili olur.

Purkinje spikındaki inaktivasyon cevap durması klasik öğrenme duyusunda doğal bir cevaptır (UR). Buna da tırmanan lif ateşlemesinin doğal uyarımları (US) sebep olur. Tırmanan lif ateşlemesi anında devam eden yosunsu lif etkinliği şarta bağlı bir uyarımdır (CS). Eğer bu doğruysa öğrenmenin gerçekleşmesi en sonunda özel yosunsu lif (CS) purkinje aktivitesinde bir duraklama (CR) ortaya çıkarmalıdır. Bu duraklama daha önceden sadece tırmanan lif ateşlemesi (US) ile ortaya çıkan inaktivasyon cevabına (UR) benzerdir. Bu sonuçları tamamlayabilmek için şunu kabul etmek gerekir ki: tırmanan lif girişleri sadece purkinje hücrelerinin bir an için duraklamasına neden olmaz. Aynı zamanda inaktivasyon cevabı anındaki purkinje hücrelerini ateşlemeye neden olabilecek eğilimdeki her paralel lif sinapslarını da zayıflatır.

Bu gibi bir zayıflatma için bir mekanizma tırmanan lif ateşlemesinden sonra inaktivasyon cevabının sonlarına yakın kritik bir aralıktır. Bu aralıkta dalsal zar tamamen normale döndükten sonra, hücrenin paralel lif girişleri tarafından ateşlenebilmesi için tırmanan lif ateşlemesini yavaş yavaş yeterince azaltır. Eğer purkinje hücresi bu aralıkta ateşleme yaparsa, bu ateşleme bir hata sinyalıdır ve bu her bir aktif paralel lif sinapsının zayıflatıldığını gösterir. Her bir sinapstaki zayıflamanın miktarı, sinapsın bu hata sinyali anındaki purkinje hücrelerini ne kadar kuvvetle uyarıyor olduğu ile orantılıdır. Bu mekanizmanın etkisi, uygun zamanda (tırmanan lif ateşleme anlarında) purkinje hücrelerine durmayı öğretmek olacaktır. Daha sonra her bir paralel lif aktif sinapsı hata sinyali tarafından zayıflatıldığında, eğer tekrar aynı yosunsu paralel lif tekrar meydana geldiğinde, purkinje tırmanan lif ateşlemesi olmaksızın duraklatacaktır. Bundan dolayı tırmanan lif öğretmeni, belirli bir yol ile purkinje hücrelerini görevini yapmaya zorlar. Öğrenme bittikten sonra, öğretmenin yokluğunda bile, aynı yosunsu lif şartlarında aynı yol ile davranacaktır. Bu mekanizma perceptron öğrenme algoritmasına oldukça benzemektedir. Eğer cevap hücresi ateşleme yapması gerektiğinde ateşleme yaparsa (veya ateşleme yapma eğiliminde ise), aktif paralel liflerden gelen tüm sinapslar azaltılacak veya zayıflatılacaklardır. Eğer cevap hücresi düzgün olmayan şekilde ateşleme yapamazsa, hiçbir ayarlama yapılmaz. Çoğu tırmanan lifi düşündüğümüzde, t_1 zamanında, bazı uzaysal biçimde C_1 , her biri değişik değerlerde ateşleme yapar. Bu tırmanan lif ateşlemesi purkinje ateşlemesi C_1' nü ortaya çıkaracaktır. t_1 zamanında yosunsu liflerin M_1 ateşlemesine sahip olduğu varsayılır. Her bir tırmanan lif kendi purkinje hücrelerine yosunsu lif giriş desenini M_1 'i (C_1 meydana geldiği zaman mevcut olan) tanımayı öğretecektir [12].

3. BULGULAR ve TARTIŞMA

Purkinje hücresi elektrofizyolojik olarak detaylı bir şekilde çalışılan ilk hücrelerden birisidir. 1980'li yıllarda Llinas ve Sugimori Purkinje hücresindeki iyon kanallarının yapısal dağılımları ile ilgili çalışmalarını yayınladılar [7,8]. Purkinje hücresinin ateşleme frekansı 0-200 Hz, ortalama 40 Hz'dir. Karmaşık ateşleme ise 1-2 Hz'dir. Purkinje hücrelerinin önemli özelliklerinden biri ise bu hücrelerinin çoğunluğunun sürekli bir şekilde kendiliğinden ateşleme özelliği olmasıdır [9,10].

Purkinje hücresinde bulunan pasif parametreler olan soma zar direnci, dal soma direnci ve zar kapasitesinin ateşleme üzerindeki etkisi incelenmiştir. Kullanılan purkinje simülasyon programında 4548 kompartman, 11314 kanal ve 1474 diken vardır. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada pasif parametreler değiştirildikten sonra yıldızlı hücre frekansı 1-9 Hz arasında, paralel lif frekansı 22-2290 Hz arasında değişmektedir. Purkinje hücresinden çıkış frekansı olarak 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175 ve 200 Hz'lik çıkış frekansları elde edilmiştir. Kullanılan pasif parametre değerleri ise Tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 2. Yapılan simülasyonlardaki parametre değerleri

Parametreler	1.Deney	2.Deney	3.Deney	4.Deney
$R_{ms}(\Omega \text{ cm}^2)$	440	680	360	10.000
$R_{md}(\Omega \text{ cm}^2)$	110.000	170.000	90.000	30.000
$R_i(\Omega \text{ cm})$	250	250	250	250
$C_m(\mu \text{ F cm}^{-2})$	1,64	1,8	2,32	1,64

Yapılan deneylerde hiçbir voltaj kapılı kanal dahil edilmemiştir. Böylece hücre çıkış frekansının sadece pasif parametrelere bağlı olarak değişimi incelenebilmiştir.

Bir biyolojik sinir hücrelerin dinamik davranışının nümerik çözümü için bir çok yazılımlar geliştirilmiştir. Bu çalışmada bölmeli modellemeye dayalı olan GENESIS (GEneral NEural SIMulation System) programlama dili kullanılmıştır [11]. Bu dilde Purkinje hücre modeli; soma, ana dal, düzgün dal ve dikensi dal olmak üzere dört bölgeye ayrılmıştır. Model, sodyum kanalı (NaF), sürekli sodyum kanalı (NaP), P tipi kalsiyum

kanalı (CaP), T-tipi kalsiyum kanalı (CaT), anormal doğrultucu kanalı (Kh), gecikmeli doğrultucu kanalı (Kdr), sürekli potasyum kanalı (KM), A kanalı (KA), BK kalsiyum aktiveli potasyum kanalı (KC) ve K2 kalsiyum aktiveli potasyum kanalı olmak üzere toplam 10 voltaj-kapılı kanal ihtiva etmekte olup bu kanallar bu dört temel bölgeye farklı grupta dağıtılmışlardır [12,13,14]. Şekil 2’de genel bir Purkinje hücre şekli ve oluşturulan modelin devre şekilleri görülmektedir. Toplam olarak Purkinje hücresi 1600 bölmeden oluşmaktadır. Yukarıda izah edilen Purkinje modelinde, hücre modelindeki pasif elemanlarının (C_m , R_{ms} , R_{md} , R_i) farklı setleri için paralel lif ve yıldızlı hücrelerin etkileşiminin Purkinje hücresinin ateşleme davranışına olan etkisi incelenmiştir. Simülasyonda Purkinje hücresine tırmanan lifler ve sepet hücrelerinden her hangi bir uyarım verilmemiştir. Paralel lif ve yıldızlı hücrelerin ortalama frekansları, Purkinje hücresinde ortalama 25, 50, 75, 100, 125, ve 150 Hz ateşleme frekansı sağlayacak şekilde seçilmiştir. Seçilen her bir paralel lif ve yıldızlı frekans kombinasyonu için uyarım 8 sn sürmüştür. Purkinje hücresinin somasından elde edilen ateşleme anları arası süreler belirlenmiştir. Bu çalışmada sürekli hal tepkisiyle ilgilendiğimiz için soma işaretinin 0-1 sn arası dikkate alınmamıştır. Paralel lif ve yıldızlı hücrelerin Purkinje hücrelerine uyarımı sürekli halde, asenkron yapıda sağlanmıştır. Modelde toplam 1474 tane granule hücre sinapsı 1695 yıldızlı hücre sinapsları vardır.

Geliştirilen pasif modeller purkinje hücresi dallarının daha gerçekçi modellerinin biyolojik olarak yapılmaları için bir iskelet temel adımı olarak görülebilir. Gerçekçi modeller purkinje hücresinin zarında olduğunu bildiğimiz nonlinear voltaj ve ligant kapılı kanalların türlerini birleştirmelidir. Şu anki sorun, bunların voltaj bağımlı iyonik kanallara sahip oldukları bilindiği zaman, dalsal ağaçların pasif modellerinin ilişkisinin ne olduğudur. Nöron modellerini tamamen nonlinear modellerle yapmaktan ziyade nöronların pasif modellerinin yapımı ile başlamanın en az üç sebebi vardır.

1- Nöronun elektriksel özellikleri tanımlandığı zaman, somadaki referans seviyesinde (genellikle resting potansiyelinde) C_m , R_i , R_m ana biyofizyolojik parametreleri bulmak temeldir. Pasif kablo teorisi, çalışılmış nöronların detaylı şekilsel ve elektro fizyolojik ölçümlerinden bu parametrelerin tahmini için bir iskelet sağlar. Nonlinear modellerdeki voltaj ve geçirici kapılı kanalları içerir. R_i ve C_m için tahmin edilen değerler hala geçerlidir. Voltaj ve zamandaki nöronların nonlinear davranışının tanımlanmasından sonra, R_m nöronun nonlinear karakteristiklerini yakalamak için voltaj ve zamanın fonksiyonu olur.

2- Dalsal nonlineerliklerin fonksiyonel önemi, ancak karşı gelen pasif model davranışları karşılaştırıldığı zaman değerlendirilebilir (aydınlatıcı örneği Cauller&Connors 1992 çalışmalarında vardır)

3- Pasif kablo modeli analitik olarak çözülebilir. Bu analitik çözüm nonlineer karmaşıklık (analitik çözümde izin verilemez) bu modellere eklenmeden önce kompartmantal modellere karşılık gelen sayısal sonuçların geçerliliğini tayin etmeye yardım etmektedir. Şunu vurgulamalıyız ki, kullanılan sayısal metodun doğruluğunu tayin etmek için, basit bir yapı (örneğin silindir) yetersizdir. Daha doğrusu dallara ayırmanın güçlüğü benzer modellenmiş ağaç ile bir ağaçtan yararlanılmalıdır (Segev 1985).

Şu anki modelleme çalışması üzerindeki belirli tahminleri ayrıntılı bir şekilde incelemeyen önce iki genel noktaya dikkat çekmek gerekir:

1- Tek prototip model tüm purkinje hücresi nüfusunu göstermek için yeterlidir ve farklı modellerin büyük sayısına ihtiyaç yoktur.

2- Model geçişleri ve deneysel sonuçlar arasındaki iyi bir uygunluk, sadece R_m , R_i ve C_m için değerlerinin oldukça sınırlı parametre aralığında yerine getirilebilir. Bu parametre aralığını arama işleminde önceki varsayımlar yürütüldü. Örneğin soma dalsal yüzey boyunca R_m uniform kabul edildi. Halbuki diğer olanaklar daha uygundur. Örneğin R_i 70 Ω cm geleneksel değerden daha büyüktür. Aslında verilen hücre için yararlı bir model seçiminin ölçütü, yani deneysel ve teorik geçişlerin direkt uygunluğunu sağlamayı ispat etmek zordur. Buna rağmen bu somatik geçişlerin direkt uygunluğu model parametrelerinin tek bir setini üretmez. Bu tüm şekil elde edildiği zaman sistem kararsız olur ve sonuç olarak bir tane olmaz.

3.1. Güvenilir Model ve Eşsiz Olmayış Problemi

Güvenilir model nasıl eşsiz olur? Tam bir cevap sadece yorucu geniş parametre araştırmasından sonra elde edilir. Son zamanlarda Holmes&Rall (1992) tarafından bir hesaplama yöntemi geliştirildi. Bu hesaplama yöntemi herhangi verilen şekil ve elektrofizyolojik data için deneysel data ile uygunluk sağlayacak parametre gurupları bulmaya izin verir. Holmes kendi yaklaşımını büyük şekilsel dosyalarda kullandı. O, tüm deneysel geçişleri iyi bir şekilde eşit olan uygun parametrelerin birkaç gurubunu bulabildi. Yapılan simülasyonda aşağıdaki değerler ile deneysel geçişi seçilemeyecek derecede uydurulabildi.

Tablo 3. Moshe Rapp, Idan Segev ve Yosef Yarom'un çalışmaları

1	$R_{ms}=440 \Omega \text{ cm}^2$	$R_{md}=110.000 \Omega \text{ cm}^2$	$R_i=250 \Omega \text{ cm}$	$C_m=1,64 \mu \text{ cm}^{-2}$
2	$R_{ms}=398 \Omega \text{ cm}^2$	$R_{md}=220.000 \Omega \text{ cm}^2$	$R_i=250 \Omega \text{ cm}$	$C_m=1,525 \mu \text{ cm}^{-2}$
3	$R_{ms}=528 \Omega \text{ cm}^2$	$R_{md}=58.000 \Omega \text{ cm}^2$	$R_i=250 \Omega \text{ cm}$	$C_m=1,84 \mu \text{ cm}^{-2}$

Tablo 3'te ki hesaplanan kablo parametrelerinde sadece küçük bir değişiklik (yaklaşık %5) olur. Sonuç şudur ki, tüm şekil elde edildiği zaman somatik voltaj geçişleri somadaki geçerli giriş tarafından üretilir. Soma modellenmiş hücre için biyofiziksel parametrelerin doğru gurubunun ayrıntıları ile tanımlanmasına izin vermez. Buna rağmen iki genel sonuç üstte tanımlanan genel araştırmanın temeli üzerine çizilebilir [1].

1- Uniform R_m model, tatmin edici uygunluk üretmede yetersizdir.

2- İyi bir uygunluk sadece $C_m > 1 \mu \text{ cm}^{-2}$ ise elde edilebilir. (1 ile $2 \mu \text{ cm}^{-2}$ arasında)

Daha fazla model parametrelerini sınırlayabilmek için dallardan ek ölçümlere ihtiyaç vardır. Şu anki çalışma somatik ve dalsal zar direnci arasındaki büyük farklılığı haber verir. Küçük somatik R_m soma zarının tabiatında var olan özelliği olabilir. Alternatif olarak, sürekli bastırıcı alıcıların etkisinden veya elektrod zararından dolayı deneysel olarak insan eli tarafından yapılabilir.

3.2. Zar Pasif Parametrelerinin Değişiminin Çıkış Frekansı Üzerindeki Etkileri

Yapılan bu çalışmada somanın direnci (R_{ms}), zar kapasitesi (C_m) sabit tutulmuştur. Sadece dalların zar direnci (R_{md}) değiştirilerek çıkış frekansı üzerindeki etkisi gözlenmiştir. Yapılan deney ve sonuçları Tablo 4'de gösterilmektedir.

Tablo 4. Dal zarının direncinin değişiminin çıkış frekansı üzerindeki etkisi

R_{md}=30.000 R_{ms}=10.000 C_m=1,64			R_{md}=50.000 R_{ms}=10.000 C_m=1,64			R_{md}=110.000 R_{ms}=10.000 C_m=1,64			R_{md}=140.000 R_{ms}=10.000 C_m=1,64		
S.F.	P.F.	Ç.F.	S.F.	P.F.	Ç.F.	S.F.	P.F.	Ç.F.	S.F.	P.F.	Ç.F.
1	100	165	1	100	169	1	100	171	1	100	171
1	135	173	1	135	176	1	135	176	1	135	178
1	142	174	1	142	177	1	142	179	1	142	180
1	170	180	1	170	183	1	170	183	1	170	184
R_{md}=30.000 R_{ms}=440 C_m=1,64			R_{md}=50.000 R_{ms}=440 C_m=1,64			R_{md}=110.000 R_{ms}=440 C_m=1,64			R_{md}=200.000 R_{ms}=440 C_m=1,64		
S.F.	P.F.	Ç.F.	S.F.	P.F.	Ç.F.	S.F.	P.F.	Ç.F.	S.F.	P.F.	Ç.F.
1	100	29	1	100	44	1	100	57	1	100	64
1	135	75	1	135	86	1	135	94	1	135	95
1	142	78	1	142	89	1	142	97	1	142	98
1	170	101	1	170	104	1	170	110	1	170	111

Tablodanda görüldüğü üzere dalların zar direnci arttıkça çıkış frekansı artmaktadır. İkinci deney setinde ise somanın zar direncini küçülterek yine dalların zar direnci değişiminin çıkış frekansı üzerindeki etkisi gözlenmiştir. Somanın zar direncinin küçültülmesi, ateşleme frekans değerlerini daha alt seviyelere çekmiştir. Fakat dalların zar direnci arttıkça çıkış frekansı yine artmaktadır.

İkinci parametre olarak dalların zar direnci, zarın kapasitesi sabit tutulmuş ve somanın zar direnci değiştirilerek soma zar direnci değişiminin çıkış frekansı üzerindeki etkisi gözlenmiştir.

Tablo 5. Soma zar direnci değişiminin çıkış frekansı üzerindeki etkisi

$R_{md}=110.000$ $R_{ms}=360$ $C_m=1,8$			$R_{md}=110.000$ $R_{ms}=680$ $C_m=1,8$			$R_{md}=110.000$ $R_{ms}=1500$ $C_m=1,8$			$R_{md}=110.000$ $R_{ms}=2500$ $C_m=1,8$		
S.F.	P.F.	Ç.F.	S.F.	P.F.	Ç.F.	S.F.	P.F.	Ç.F.	S.F.	P.F.	Ç.F.
1	100	Yok	1	100	121	1	100	154	1	100	162
1	135	48	1	135	133	1	135	163	1	135	170
1	142	75	1	142	137	1	142	164	1	142	172
1	170	93	1	170	146	1	170	170	1	170	176

Tablo 5'den görüldüğü gibi soma direnci arttıkça çıkış frekansı değeride artmaktadır.

Üçüncü parametre olarak, dalların zar direnci, somanın zar direnci sabit tutulmuş ve zarın kapasitesi değiştirilerek zarın kapasitesi değişiminin çıkış frekansı üzerindeki etkisi gözlenmiştir.

Tablo 6. Zarın kapasitesi değişiminin çıkış frekansı üzerindeki etkisi

$R_{md}=110.000$ $R_{ms}=440$ $C_m=1$			$R_{md}=110.000$ $R_{ms}=440$ $C_m=1,64$			$R_{md}=110.000$ $R_{ms}=440$ $C_m=2,32$			$R_{md}=110.000$ $R_{ms}=440$ $C_m=3$		
S.F.	P.F.	Ç.F.	S.F.	P.F.	Ç.F.	S.F.	P.F.	Ç.F.	S.F.	P.F.	Ç.F.
1	100	67	1	100	57	1	100	57	1	100	52
1	135	90	1	135	94	1	135	91	1	135	88
1	142	94	1	142	97	1	142	96	1	142	91
1	170	111	1	170	110	1	170	108	1	170	105
$R_{md}=110.000$ $R_{ms}=680$ $C_m=1$			$R_{md}=110.000$ $R_{ms}=680$ $C_m=1,64$			$R_{md}=110.000$ $R_{ms}=680$ $C_m=2,32$					
S.F.	P.F.	Ç.F.	S.F.	P.F.	Ç.F.	S.F.	P.F.	Ç.F.			
1	100	110	1	100	121	1	100	119			
1	135	133	1	135	135	1	135	133			
1	142	137	1	142	137	1	142	134			
1	170	147	1	170	146	1	170	141			

Tablo 6'da görüldüğü gibi zar kapasitesi belli bir değere kadar arttıkça çıkış frekansı artmaktadır. Belli bir değerden sonra zar kapasitesi arttıkça çıkış frekansını azaltmaktadır.

Diğer yapılan deneylerde tek bir parametre değişimi, arzu edilen değişimi vermediğinden dolayı parametreler gruplar halinde değiştirilmiştir. İlk yapılan deneyde soma zar direnci R_{ms} $440 \Omega.cm^2$, dal zar direnci R_{md} $110.000 \Omega.cm^2$, zar kapasitesi C_m $1,64 \mu F.cm^{-2}$, sitoplazma direnci yapmış olduğumuz tüm deneylerde sabit olup $250 \Omega.cm$ değerindedir.

Tablo 7. Soma zar direnci R_{ms} $440 \Omega.cm^2$, dal zar direnci R_{md} $110.000 \Omega.cm^2$, zar kapasitesi C_m $1,64 \mu F.cm^{-2}$ değerlerinde, P.F. ve S.F. frekans değerleri için elde edilen çıkış frekansları

25 Hz için			50 Hz için			75 Hz için			100 Hz için		
S.F.	P.F.	Ç.F.	S.F.	P.F.	Ç.F.	S.F.	P.F.	Ç.F.	S.F.	P.F.	Ç.F.
1	60	24	1	95	50	1	115	74	1	150	103
2	115	28	2	130	50	2	150	73	2	190	100
3	165	38	3	170	54	3	190	73	3	230	100
4	205	32	4	210	50	4	230	75	4	270	100
5	247	11	5	255	52	5	275	76	5	320	102
6	292	17	6	294	53	6	314	77	6	360	100
7	335	32	7	338	50	7	355	75	7	400	101
8	377	16	8	381	50	8	400	76	8	445	102
9	417	28	9	422	49	9	446	75	9	485	102
125 Hz için			150 Hz için			175 Hz için			200 Hz için		
S.F.	P.F.	Ç.F.	S.F.	P.F.	Ç.F.	S.F.	P.F.	Ç.F.	S.F.	P.F.	Ç.F.
1	205	125	1	325	150	1	550	176	1	835	198
2	265	126	2	395	152	2	630	179	2	925	198
3	300	124	3	425	149	3	650	176	3	988	198
4	340	123	4	470	148	4	710	176	4	1075	199
5	400	127	5	520	148	5	750	175	5	1150	198
6	440	126	6	570	148	6	820	174	6	1240	199
7	490	127	7	610	148	7	900	175	7	1330	201
8	535	125	8	675	148	8	950	175	8	1380	199
9	575	124	9	725	149	9	1020	175	9	1470	199

İkinci yapılan deneyde soma zar direnci R_{ms} 680 $\Omega.cm^2$, dal zar direnci R_{md} 170.000 $\Omega.cm^2$, zar kapasitesi C_m 1,8 μFcm^{-2} olarak seçilmiştir.

Tablo 8. Soma zar direnci R_{ms} 680 $\Omega.cm^2$, dal zar direnci R_{md} 170.000 $\Omega.cm^2$, zar kapasitesi C_m 1,8 μFcm^{-2} değerlerinde, P.F. ve S.F. frekans değerleri için elde edilen çıkış frekansları

25 Hz için			50 Hz için			75 Hz için			100 Hz için		
S.F.	P.F.	Ç.F.	S.F.	P.F.	Ç.F.	S.F.	P.F.	Ç.F.	S.F.	P.F.	Ç.F.
1	30	29	1	40	48	1	50	74	1	72	102
2	70	24	2	77	51	2	90	73	2	105	99
3	104	22	3	110	49	3	123	73	3	143	99
4	142	35	4	145	48	4	160	75	4	180	99
5	174	20	5	179	52	5	195	76	5	220	102
6	210	17	6	215	50	6	232	77	6	260	102
7	244	19	7	250	52	7	262	75	7	290	99
8	280	22	8	285	51	8	299	76	8	333	101
9	317	27	9	321	48	9	339	75	9	370	99
125 Hz için			150 Hz için			175 Hz için			200 Hz için		
S.F.	P.F.	Ç.F.	S.F.	P.F.	Ç.F.	S.F.	P.F.	Ç.F.	S.F.	P.F.	Ç.F.
1	110	127	1	200	152	1	350	175	1	640	200
2	143	123	2	240	151	2	390	174	2	680	198
3	185	125	3	282	151	3	440	173	3	750	198
4	232	126	4	332	152	4	495	174	4	810	198
5	272	127	5	372	151	5	540	174	5	920	200
6	314	124	6	419	151	6	600	174	6	970	200
7	355	126	7	462	150	7	650	176	7	1020	200
8	395	126	8	502	149	8	700	173	8	1070	199
9	435	126	9	542	149	9	760	174	9	1150	199

Üçüncü yapılan deneyde soma zar direnci R_{ms} 360 $\Omega.cm^2$, dal zar direnci R_{md} 90.000 $\Omega.cm^2$, zar kapasitesi C_m 2,32 μFcm^{-2} olarak seçilmiştir.

Tablo 9. Soma zar direnci R_{ms} 360 $\Omega.cm^2$, dal zar direnci R_{md} 90.000 $\Omega.cm^2$, zar kapasitesi C_m 2,32 μFcm^{-2} değerlerinde, P.F. ve S.F. frekans değerleri için elde edilen çıkış frekansları

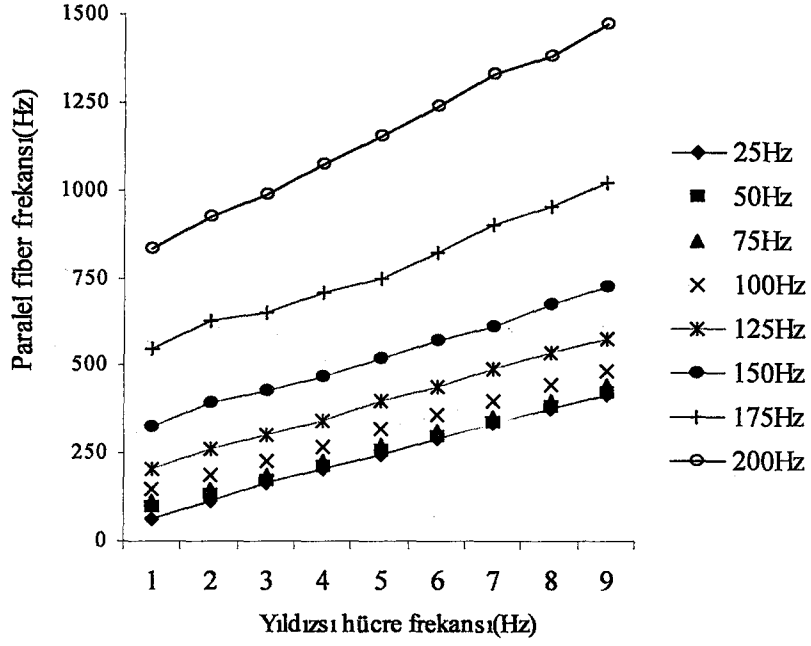
25 Hz için			50 Hz için			75 Hz için			100 Hz için		
S.F.	P.F.	Ç.F.	S.F.	P.F.	Ç.F.	S.F.	P.F.	Ç.F.	S.F.	P.F.	Ç.F.
1	150	2	1	151	57	1	175	76	1	235	102
2	192	50	2	197	48	2	215	76	2	270	99
3	246	32	3	247	55	3	260	74	3	325	101
4	293	27	4	294	67	4	310	75	4	375	102
5	342	36	5	342	36	5	355	76	5	425	102
6	387	27	6	388	62	6	400	76	6	470	101
7	439	19	7	439	54	7	451	77	7	520	101
8	480	29	8	483	62	8	495	74	8	570	101
9	531	15	9	533	63	9	545	75	9	620	100
125 Hz için			150 Hz için			175 Hz için			200 Hz için		
S.F.	P.F.	Ç.F.	S.F.	P.F.	Ç.F.	S.F.	P.F.	Ç.F.	S.F.	P.F.	Ç.F.
1	325	124	1	515	151	1	800	174	1	1300	199
2	390	126	2	570	150	2	890	174	2	1430	200
3	435	126	3	630	150	3	1020	175	3	1540	200
4	490	126	4	695	149	4	1090	176	4	1690	200
5	540	125	5	765	150	5	1160	176	5	1840	200
6	590	124	6	835	151	6	1230	175	6	1900	199
7	640	124	7	905	151	7	1300	174	7	2030	200
8	696	124	8	975	150	8	1370	174	8	2160	200
9	755	125	9	1045	152	9	1450	174	9	2290	201

Son yapılan deneyde genesis programının orijinal soma zar direnci R_{ms} 10.000 $\Omega.cm^2$, orijinal dal zar direnci R_{md} 30.000 $\Omega.cm^2$, orijinal zar kapasitesi C_m 1,64 μFcm^{-2} kullanılmıştır..

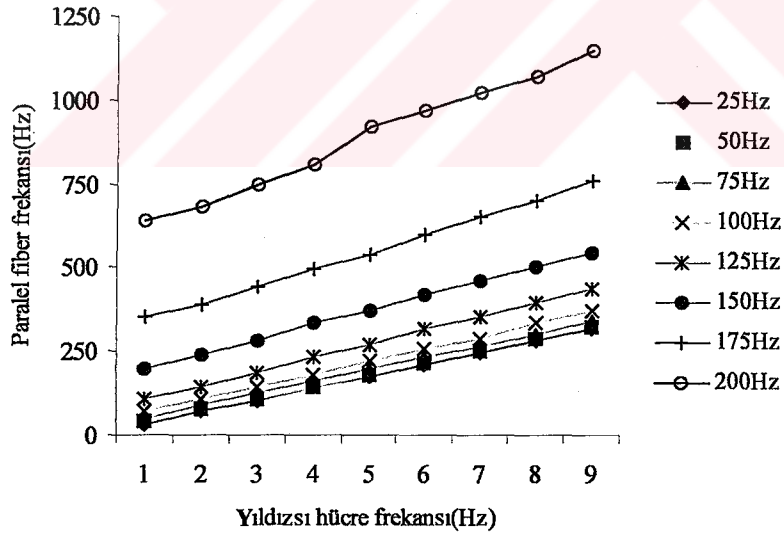
Tablo 10. Soma zar direnci R_{ms} 10.000 $\Omega.cm^2$, dal zar direnci R_{md} 30.000 $\Omega.cm^2$, zar kapasitesi C_m 1,64 $\mu F.cm^{-2}$ değerlerinde, P.F. ve S.F. frekans değerleri için elde edilen çıkış frekansları

25 Hz için			50 Hz için			75 Hz için			100 Hz için		
S.F.	P.F.	Ç.F.	S.F.	P.F.	Ç.F.	S.F.	P.F.	Ç.F.	S.F.	P.F.	Ç.F.
1	22	24	1	23	48	1	26	75	1	30	100
2	47	26	2	49	49	2	53	75	2	60	100
3	72	24	3	75	50	3	78	75	3	86	100
4	96	23	4	100	50	4	105	75	4	115	100
5	121	21	5	125	48	5	132	75	5	145	100
6	147	26	6	150	43	6	158	75	6	174	100
7	170	37	7	151	49	7	182	75	7	200	100
8	196	26	8	201	51	8	209	75	8	225	100
9	222	37	9	227	48	9	237	75	9	250	100
125 Hz için			150 Hz için			175 Hz için					
S.F.	P.F.	Ç.F.	S.F.	P.F.	Ç.F.	S.F.	P.F.	Ç.F.			
1	42	125	1	68	150	1	132	175			
2	71	125	2	105	150	2	185	175			
3	106	125	3	144	150	3	225	175			
4	139	125	4	176	150	4	265	175			
5	167	125	5	218	150	5	315	175			
6	195	125	6	256	150	6	355	175			
7	229	125	7	288	150	7	385	175			
8	260	125	8	320	150	8	425	175			
9	290	125	9	354	150	9	465	175			

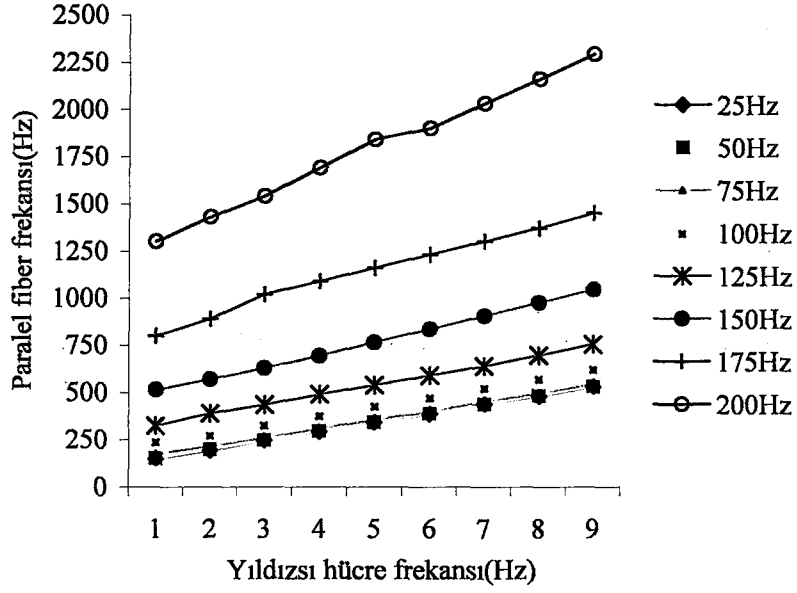
Tüm yapılan deneylerde, paralel lifin akson çıkışından 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175 ve 200 Hz'lik çıkış frekansları üretmek için gerekli olan yıldızlı hücre ve paralel lif frekansları bulunmuştur. Yapılan tüm çalışmalarda sitoplazma direnci sabit tutulmuş ve 250 $\Omega.cm$ olarak alınmıştır. Şekil 38, Şekil 39 ve Şekil 40'daki grafikler üstteki çıkış frekanslarını üretebilmek için gerekli olan paralel lif frekansı ve yıldızlı hücre frekans kombinasyonlarını göstermektedir.



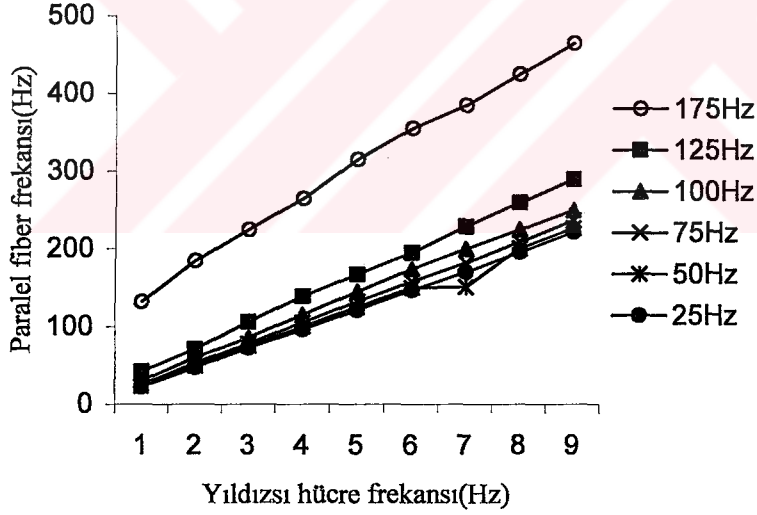
Şekil 38. 1.Deney için paralel lif frekansı ve yıldızlı hücre frekans kombinasyonları



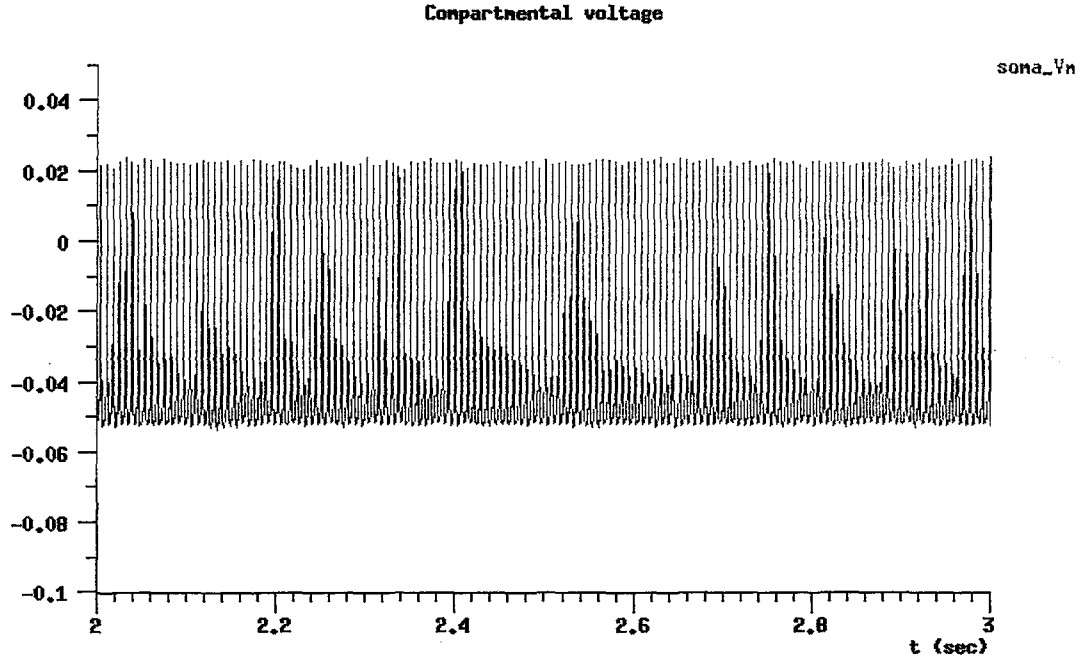
Şekil 39. 2.Deney için paralel lif frekansı ve yıldızlı hücre frekans kombinasyonları



Şekil 40. 3. Deney için paralel lif frekansı ve yıldızlı hücre frekans kombinasyonları



Şekil 41. 4. Deney için paralel lif frekansı ve yıldızlı hücre frekans kombinasyonları



Şekil 42. Tipik purkinje hücresi çıkış ateşlemesi

4. SONUÇLAR

Yapılan üç deneyden de görüldüğü üzere en düşük değerlerde ateşlemeyi 2.deney sonuçları vermiştir. En yüksek değerlerde ateşlemeyi ise 3.deney sonuçları vermiştir. Bunun nedenleri 2.deneydeki soma ve dal zar dirençlerinin diğer deneydeki değerlere göre daha büyük, zar kapasitesinin ise 3.deneye göre daha düşük olmasıdır.

Tablo 6'de görüldüğü üzere zar kapasitesi belli bir değere kadar arttıkça çıkış frekansı artmaktadır. Belli bir değerden sonra zar kapasitesi arttıkça çıkış frekansı azalmaktadır. Tablo 5'de görüldüğü üzere dalların zar direnci arttıkça çıkış frekansı artmaktadır. Tablo 4'te görüldüğü üzere dalların zar direnci arttıkça çıkış frekansı artmaktadır.

Farklı pasif model kullanımı ateşleme frekansını oldukça etkilemektedir. Ancak yıldızlı hücre-paralel lif girişi ve ateşleme frekansı tepkisi arasındaki ilişki karakteristiği yaklaşık doğrusal olup modeller arasında değişiklik göstermemektedir.

5. ÖNERİLER

Yapılan deneysel çalışmalarda aşğıdaki bazı olanaksızlıklar ile karşılaşılır.

- 1- Etkili R_i dikensi dallarda kalın dallardan daha fazla olabilir. Bunun nedeni ince liflerdeki mümkün akım akışı osilasyonlarıdır.
- 2- Dikenlerdeki R_m geri kalan ağaç kısmından daha büyük olabilir.
- 3- Dikensi dalların gerçek uzunluğu, problemlerin çözümünden dolayı değerinin altında olabilir.

Bu tüm olanaksızlıkları göz önüne aldığımızda şu sonuca varırız: Bizim basit modelimizdeki tek bir parametrenin değişimi deneysel ve gerçek data karşılaştırmasındaki arzu ettiğimiz sonucu vermeyebilir. Buna rağmen parametrelerin bir kaçının kombinasyonu başarılı bir uyum üretimi yapacaktır. Buradaki sorular doğru bir modelin nasıl eşsiz olacağı ve bu biyofizyolojik parametrelerin alternatif dizilerinin kullanımının etkisinin bu model için ne olacağıdır.

Zar kapasitesinin ortalama değeri $0,64-1 \mu Fcm^{-2}$, zar direncinin ortalama değeri $98-141 k\Omega cm^2$ ve sitoplazmanın ortalama direnci $93-142 \Omega cm$ 'dir. Bu değerleri göz önüne alarak daha gerçekçi bir model oluşturulması yapılan çalışmalar açısından daha uygun olacaktır..

6. KAYNAKLAR

1. Katz, B., Nevre, Muscle and Synapse, McGraw-Hill Book Co., New York, 1966.
2. Churchland, S. P ve Sejnowski, J. T., The Comucational Brain, The MIT Press, 1993.
3. Rapp M., Segev I.ve Yarom Y. "Physiology, morphology and detailed passive models of guinea-pig cerebellar Purkinje cells ", J. Physiology, 474, 1 (1994) 101-118.
4. Roth A.ve Hausser M. "Compartmental models of rat cerebellar Purkinje cells based on simultaneous somatic and dendritic patch-clamp recordingds ", J. Physiology 535, 2 (2001) 445-472.
5. Bower, M. J. ve Beeman, D., The Book of Genesis, Second Edition, Telos Press, New York, 1998.
6. Segev, I. ve Rall, W., Computational Study of An Excitable Dentrtric Spine, J. Neurophysiology.
7. Hammond, C., Cellular and Molecular Neurobiology, Second Edition, Academic Press, New York, 2001.
8. Kandel, E. R., Schwartz, J. H. ve Jessel, T. M., Principles of Neural Science, Third Edition, Elsevier Science Publishing Co. Inc., New York, 1991.
9. Guyton, A. C., Textbook of Medical Physiology, Seventh Edition, W.B. Saunders Co., Philedelphia, 1986.
10. Plonsey, R. ve Barr, R. C., Bioelectricity: A Quantative Approach, Adivision of Plenum Publishing Co. New Pres, New York, 1991.
11. Aidley, D.J., The Physiology of Excitable Cells, Cambridge University Pres, 1989.
12. Albus, J. S., A Theory of Cerebellar Function, Mathematical Biosciences, 1971.
13. Özer, M., Purkinje Hücresinde Bulunan İyonik Akımların Dinamiğinin Bölmeli Modellemeye Dayalı Olarak İncelenmesi, Doktora, KTÜ, Trabzon, 2001.
14. Büyükaksoy, G. ve Güzeliş C., Biyolojik Sinir Hücre Modelleri ve Yapay Sinir Ağları, Biyomut95, 1995, Bildiriler Kitabı, 168-173.
15. Polonsey, R., Bioelectric Phenomena, McGraw-Hill Book Co., New York, 1969.
16. Aidley, D. J., Stanfield, P. R., Ion Channels, Cambridge University Pres, 1996.

ÖZGEÇMİŞ

Yusuf SEVİM, 01.06.1975 tarihinde Trabzon'un Akçaabat ilçesinde doğdu. İlk öğrenimini Atatürk İlköğretim Okulu'nda, orta öğrenimini Cumhuriyet Orta Okulu'nda, lise öğrenimini Trabzon Lisesi'nde tamamladı. 1993 yılında Trabzon Meslek Yüksek Okulu Elektronik Bölümü'nü kazandı. 1996-1997 eğitim öğretim yılında, Pamukkale Üniversitesi Mühendislik Mimarlık Fakültesi Elektrik-Elektronik Mühendisliği Bölümü'nü kazandı. Aynı yıl içinde Karadeniz Teknik Üniversitesi Elektrik-Elektronik Mühendisliği Bölümü'ne yatay geçiş ile geldi. 2000 yılında bölümünden mezun oldu. Aynı yıl Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Elektrik-Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalı'nda yüksek lisans öğrenimine başladı. Yabancı dil olarak İngilizce bilmektedir.

